

Туберозный склероз. Диагностика и лечение

Под редакцией М.Ю. Дорофеевой

АДАРЕ

Москва ■ 2017



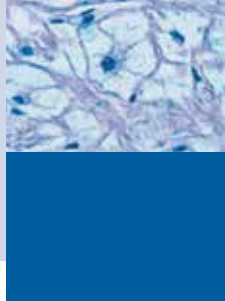
Мария Моргасова

Книга предназначена для неврологов, психиатров, эпилептологов, нефрологов, урологов, педиатров, неонатологов, нейрохирургов, кардиологов, офтальмологов, онкологов, дерматологов и врачей других специальностей, а также для студентов медицинских высших учебных заведений, аспирантов и ординаторов в качестве учебного пособия.

В книге рассматриваются различные аспекты диагностики и патогенеза туберозного склероза, возможности лечения отдельных симптомов и таргетной терапии осложнений заболевания. Отдельные главы книги посвящены подробному описанию клинических проявлений туберозного склероза.

Основная цель данной работы – повышение осведомленности врачей о заболевании, улучшение качества диагностики, формирование мультидисциплинарного подхода к наблюдению и лечению пациентов.

ОГЛАВЛЕНИЕ



Сведения об авторах	6
Список сокращений.....	12
Предисловие	14
Глава 1	
История изучения туберозного склероза	
<i>Дорофеева М.Ю.</i>	16
Глава 2	
Критерии диагноза, рекомендации по наблюдению за больными, эпидемиология туберозного склероза	
<i>Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д.</i>	23
Глава 3	
Генетика туберозного склероза	
<i>Суслицын Е.Н., Ятус Г.А., Дорофеева М.Ю., Имянитов Е.Н.</i>	37
Глава 4	
Роль сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и ERK в патогенезе туберозного склероза	
<i>Дорофеева М.Ю., Перевезенцев О.А.</i>	48
Глава 5	
Кожные проявления туберозного склероза	
<i>Дорофеева М.Ю.</i>	54

Глава 6**Нейровизуализация**

*Божко О.В., Назарова Н.Ф.,
Казаков Д.О., Дорофеева М.Ю. 70*

Глава 7**Особенности течения и лечение эпилепсии
у детей с туберозным склерозом**

*Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.А.,
Горчжанова З.К. 95*

Глава 8**Нарушения умственного развития
и поведения у детей с туберозным склерозом**

*Крапивкин А.И., Дорофеева М.Ю.,
Пивоварова А.М. 110*

Глава 9**Опухоли боковых желудочков у больных
с туберозным склерозом: диагностика
и хирургическое лечение**

*Горельшнев С.К., Сатанин А.А.,
Дорофеева М.Ю., Хужлаева Е.А.,
Коришунов А.Г., Озерова В.И. 138*

Глава 10**Поражение сердца при туберозном склерозе
у детей**

Березницкая В.В., Верченко Е.Г. 154

Глава 11**Офтальмологические проявления
туберозного склероза**

Мосин И.М., Балаян И.Г., Ярославцева Е.В. 174

Глава 12**Поражение почек при туберозном склерозе**

*Катышева О.В., Ходырева А.А.,
Дударева А.А.*.....198

Глава 13**Лимфангиолейомиоматоз легких**

Степанян П.Э...... 224

Глава 14**Поражение желудочно-кишечного тракта,
эндокринной и костной систем
при туберозном склерозе**

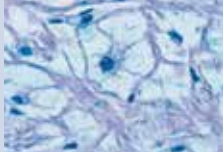
*Дорофеева М.Ю., Осипова Э.К., Чумак О.П.,
Добрынина М.В., Зиновьев А.П.*..... 238

Глава 15**Таргетная терапия туберозного склероза**

*Белусова Е.А., Дорофеева М.Ю.,
Пивоварова А.М., Володавец Д.В.,
Катышева О.В.*..... 245

Глава 16**Хирургическое лечение эпилепсии
при туберозном склерозе**

*Головтеев А.А., Шарков А.А., Троицкий А.А.,
Алтунина Г.Е., Землянский М.Ю.,
Копачев Д.Н., Дорофеева М.Ю.*..... 274



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алтунина Галина Евгеньевна – ЭЭГ-ассистент клиники «Epilepsy-center»

Балаян Инна Григорьевна – врач офтальмолог, отделение офтальмологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Белоусова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая Отделом психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Березницкая Вера Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением «Детского Научно Практического Центра нарушений сердечного ритма МЗ РФ», ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Божко Ольга Васильевна – кандидат медицинских наук, врач рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Верченко Елена Геннадьевна – врач ультразвуковой диагностики «Детского Научно Практического Центра нарушений сердечного ритма МЗ РФ», ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Влодавец Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Головтеев Александр Леонидович – невролог-эпилептолог, руководитель клиники «Epilepsy-center»

Горельшев Сергей Кириллович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1 отделением, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Горчханова Зарета Касбулатовна – кандидат медицинских наук, врач невролог, Лаборатория Видео-ЭЭГ мониторинга Отдела психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Добрынина Марина Владиславовна – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Дорофеева Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Дударева Анна Анатольевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела организации здравоохранения ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента Здравоохранения города Москвы»

Землянский Михаил Юрьевич – нейрохирург-консультант клиники «Epilepsy-center»

Зиновьев Анатолий Вадимович – врач рентгенолог, отделение рентгеновской диагностики и томографии, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

Имянитов Евгений Наумович – доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, руководитель отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

Казаков Дмитрий Олегович – врач рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Катышева Ольга Викторовна – врач нефролог, отделение наследственных и приобретенных заболеваний почек, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Копачев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, нейрохирург ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Коршунов Антон Евгеньевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2 отделения, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Крапивкин Алексей Игоревич – доктор медицинских наук, заместитель директора ГБУЗ «НПЦ детской психоневрологии Департамента Здравоохранения г. Москвы

Мосин Илья Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель офтальмологической клиники Детской ГКБ им. З.А. Башляевой.

Назарова Наталия Федоровна – врач рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Озерова Валентина Ильинична – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенологии, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Осипова Элькония Константиновна – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Перевезенцев Олег Александрович – врач клинической лабораторной диагностики и лабораторной генетики, лаборатория клинической патоморфологии и молекулярно-биологических исследований, Государственное Автономное Учреждение Ростовской области Областной консультативно-диагностический центр

Пивоварова Александра Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела организации и развития научно-исследовательской и инновационной деятельности, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Сатанин Леонид Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1 отделения, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Степанян Игорь Эмильевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Суспицын Евгений Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Троицкий Алексей Анатольевич – невролог-эпилептолог, руководитель лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга клиники «Epilepsy-center»

Ходырева Любовь Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующая отделом организации здравоохранения ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента Здравоохранения города Москвы», доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

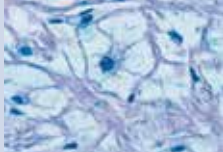
Хухлаева Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1 отделения, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Чумак Ольга Ивановна – врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Шарков Артем Алексеевич – научный сотрудник Отдела психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Янус Григорий Аркадьевич – научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический Университет

Ярославцева Елена Викторовна – врач офтальмолог, отделение офтальмологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМЛ	– ангиолипома
ЕРО	– Европейское Респираторное Общество
КТ	– компьютерная (рентгеновская) томография
КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
КТС	– комплекс туберозного склероза
ЛАМ	– лимфангиолейомиоматоз
ЛАМ-КТС	– лимфангиолейомиоматоз в рамках комплекса туберозного склероза
ЛКА	– лапароскопическая криоабляция (криодеструкция)
МВА	– микроволновая абляция
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЭГ	– магнитоэнцефалография
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РАС	– расстройства аутистического спектра
РА	– размер диска
РЧА	– радиочастотная абляция
СДВГ	– синдром дефицита внимания и гиперактивности
СЭГА	– субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома

СЭУ	– субэпендимальный узел
T1ВИ	– T1-взвешенные изображения
T2ВИ	– T2-взвешенные изображения
ТС	– туберозный склероз
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФАГ	– флуоресцентная ангиография
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография
ЭМА	– эпителиальный мембранный антиген
ЭРГ	– электроретинограмма
ЭХО-КГ	– эхокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма

DLCO – диффузионная способность легких

FDA (*Food and Drug Administration*) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США

FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) – изображения, полученные с подавлением МРТ-сигнала от воды

GAP – белок, активирующий ГТФазу

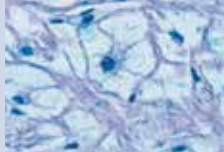
mTOR-S6K – мишень рапамицина млекопитающих/серин-треониновая киназа

NGS – (Next Generation Sequencing) – секвенирование нового поколения

PKD – поликистоз почек 1 типа

STIR (*Short T1 Inversion Recovery*) – изображения, полученные с подавлением МР сигнала от жировой ткани

TAND (*TSC Associated Neuropsychiatric Disorders*) – Ассоциированные с туберозным склерозом нейропсихиатрические расстройства



ПРЕДИСЛОВИЕ



В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева мультидисциплинарная команда врачей наблюдает пациентов с туберозным склерозом из различных регионов России, более 20 лет.

Диагностика туберозного склероза за последние годы претерпела значительные изменения: молекулярно-генетические исследования, дают возможность семьям пациентов с туберозным склерозом планировать рождение здоровых детей; пренатальная диагностика заболевания, позволяет проводить превентивную терапию противосудорожными препаратами до появления эпилепсии у детей с туберозным склерозом, предупреждающую развитие когнитивных нарушений.

С 2009 года сотрудники института непрерывно участвуют в мультицентровых международных клинических исследованиях препарата Эверолимус, благодаря которым в 2012 году он был зарегистрирован в России для лечения осложнений туберозного склероза. Применение Эверолимуса для лечения тяжелых проявлений болезни, дает надежду на полноценную жизнь наших пациентов.

Последнее время расширяются возможности нейрохирургического лечения эпилепсии при туберозном склерозе, которое позволяет значительно улучшить качество жизни пациента и всей семьи.

На базе НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ведется всероссийский научный регистр туберозного склероза, готовятся видеоматериалы для обучающих программ, как студентов медицинских ВУЗов, так и врачей.

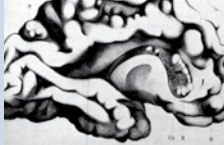
Монография «Туберозный склероз. Диагностика и лечение», созданная при участии коллектива авторов из НИКИ педиатрии и других медицинских организаций, наблюдающих пациентов с туберозным склерозом, посвящена различным аспектам диагностики и лечения этого редкого заболевания.

Книга будет, безусловно, полезной для широкого круга специалистов, сталкивающихся в повседневной практике с проблемами туберозного склероза.

Выражаем благодарность коллективу авторов, представившим в своих работах собственный и международный опыт наблюдения и лечения пациентов с туберозным склерозом.

Большое спасибо нашим пациентам и их родителям, участвовавшим в подготовке этой книги к изданию и позволившим предоставить свои фотографии для иллюстраций.

М.Ю. Дорофеева



ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

М.Ю. ДОРОФЕЕВА

1 глава

Первое документированное описание туберозного склероза датируется 1835 годом. В этом году P.F. O.Rayer в своем атласе поместил изображение лица молодого человека с поражением кожи, характерным для туберозного склероза. Эти изменения кожи имели особое расположение на лице и были схожи с ангиофибромами, которые часто встречаются при туберозном склерозе (рис. 1.1).



Рисунок 1.1. Первое и исторические изображения ангиофибром лица.

25 марта 1862 г. F. von Recklinghausen (рис. 1.2) на заседании Берлинского акушерского общества сделал сообщение о результатах патологоанатомического исследования сердца младенца, умершего через несколько минут после рождения. Согласно данным патологоанатомического исследования, у ребенка имелось множество опухолей, которые выступали над поверхностью



Рисунок 1.2. F. von Recklinghausen сердца, прорастали в его полости, выявлялись в стенках желудочков. Опухоль стенки левого желудочка была размером с «голубиное яйцо». F. von Recklinghausen классифицировал опухоли сердца как «миоматозные». Кроме того, он нашел изменения в мозге ребенка, которые описал как распространенный склероз.

Первое детальное описание неврологических симптомов и грубой патологии центральной нервной системы у больной с туберозным склерозом дал D-М. Bourneville в 1880 году (рис. 1.3). При патоморфологическом обследовании пациентки с глубокой умственной отсталостью он обнаружил своеобразные изменения в мозге, характеризовавшиеся участками гипертрофий и склерозирования борозд. Множество затвердений придавали извилинам узловатый вид, напоминавший клубни (туберы). Своеобразный клубневидный вид извилин дал основание D-М. Bourneville предложить новый термин для названия описанного



Рисунок 1.3. D-М. Bourneville

им случая – «туберозный склероз извилин мозга» (рис. 1.4). Затем ретроспективно была детально проанализирована клиническая картина болезни. Эпилептические приступы в виде заведения глазных яблок появились у пациентки в период новорожденности. В подростковом возрасте на ее лице образовалась «сливная везикуло-папулезная сыпь на носу, щеках и лбу», которую D-M. Bourneville назвал «acne rosacee».

В 1881 году D-M. Bourneville и E. Brissaud описали 4-х летнего мальчика с эпилептическими приступами, задержкой речи, сердечными шумами, который в последствии умер, прекратив пить и есть. На аутопсии были найдены склерозированные гипертрофированные извилины мозга и множество небольших склерозированных опухолей, покрывавших боковые стенки желудочков мозга. Это было первое описание образований, которые позже были названы субэпидимальными узлами. Также эти авторы описали маленькие желто-белые опухоли в почках и предположили наличие связи между поражением почек и центральной нервной системы при туберозном склерозе.

F. Balzer и P. Menetrier (1885) и затем J.J. Pringle (1890) описали изменения кожи на лице при туберозном склерозе и назвали их «congenital adenoma sebaceum» (врожденная аденома сальных желез). Эти изменения ранее были проиллюстрированы в атласе P.F. O. Rayer.

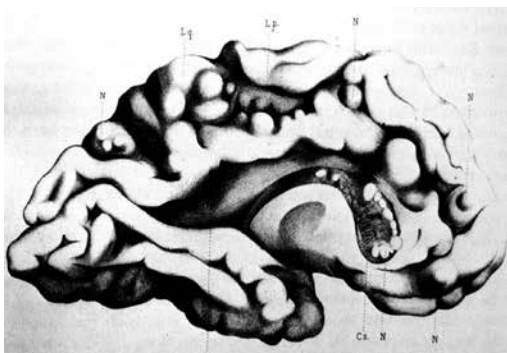


Рисунок 1.4. Туберозный склероз извилин мозга

Однако, в 1962 году W.R. Nickel и W.B. Reed показали, что при туберозном склерозе на пораженных участках лица сальные железы не увеличены, а наоборот, часто отсутствуют или атрофичны. После дополнительного исследования, показавшего, что термин «adenoma sebaceum» не верен, эти изменения были переименованы в «ангиофибромы лица».

В последующие годы многие авторы обращали внимание на полисистемность поражений при туберозном склерозе и на разнообразную степень выраженности клинической картины заболевания, даже в рамках одной семьи. Так, G. Perusini в 1905 году сообщил о частой взаимосвязи поражений мозга, почек и сердца с «кожными аденомами».

В течение многих лет три признака болезни (эпилептические приступы, умственная отсталость и «adenoma sebaceum»), выделенных H. Vogt (1908), использовались в качестве диагностических критериев туберозного склероза (триада Vogt). H. Vogt указывал, что опухоли сердца и почек также являются проявлениями болезни.

В 1920 году J. van der Hoeve предложил термин «факоматоз» для описания заболеваний, которые характеризуются наличием очаговых изменений или пятен на коже (phakomas), а также развитием множественных доброкачественных опухолей. Туберозный склероз, нейрофиброматоз и болезнь фон Хиппеля-Линдау были отнесены к факоматозам.

В 1932 году M. Critchley и C.J.C. Earl указали на важную роль гипопигментных пятен в диагностике туберозного склероза. Эти же авторы описали аутистическое поведение некоторых больных с туберозным склерозом. Через 11 лет I. Kanner описал ранний детский аутизм, но только недавно была изучена связь между спектром аутистических нарушений и туберозным склерозом.

S.E. Moolten (1942) для описания полисистемного генетического нарушения, включающего в себя поражение кожи, сердца, мозга, почек, легких, глаз и печени впервые применил термин «комплекс туберозного склероза».

Наследственная природа туберозного склероза стала известна в начале 1900 годов благодаря наблюдению за семьями пациентов с туберозным склерозом, где больные выявлялись в 2-3 поколениях. P. Schuster (1914) подтверждал генетическую природу заболевания и отмечал полиморфизм течения болезни, указывая на возможное наличие у пациентов только одного диагностического признака из триады Vogt (например, наличие только «adenoma sebaceum» без эпилептических приступов и интеллектуальной недостаточности). В М. Gunter и L.S. Penrose (1935) и N.C. Nevin и W.G. Pearce (1968) продемонстрировали доминантный характер наследования туберозного склероза.

Существенный прогресс в понимании наследственной природы заболевания был отмечен в 1967 году, когда J.S. Lagos и M.R. Gomez сообщили о своем наблюдении семьи, в пяти поколениях которой было 71 больных туберозным склерозом. В этой семье у 38% из 69 изученных больных был средний уровень интеллекта, а 62% имели умственную отсталость. Все эти данные привели к необходимости принятия новых диагностических критериев, которые были опубликованы в 1988 году, а затем, по мере накопления новых клинических и генетических данных о болезни, были заново пересмотрены в 1998 году. В настоящее время, для диагностики туберозного склероза применяются Диагностические критерии, принятые на Международной Конференции в июне 2012 года в г. Вашингтоне, США.

Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, показали генетическую гетерогенность заболевания. Было установлено, что развитие туберозного склероза определяется двумя генами. В 1987 году ген туберозного склероза 1-го типа (TSC1) был локализован в участке 34 длинного плеча хромосомы 9. В 1997 году было выявлено, что он кодирует белок гаммартин. В 1992 году ген туберозного склероза 2-го типа (TSC2) был локализован в участке 13 короткого плеча хромосомы 16. В 1993 году было показано, что он кодирует белок туберин.

По мере совершенствования медицинских технологий с середины 1970-х годов стало возможным диагностировать признаки туберозного склероза у лиц без клинических проявлений болезни. Появление компьютерной томографии мозга в 1974 году позволило выявлять субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и кальцинаты мозга. С 1982 года с помощью ультразвуковых методов исследования появилась возможность визуализировать опухоли сердца и почек. Применение магнито-резонансной томографии, начиная с 1984 года, дает возможность более точно диагностировать морфологические изменения органов при туберозном склерозе. Без сомнений, появление новых технологий позволит узнавать о туберозном склерозе все больше и больше.

В 2002 году был описан процесс активации пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, который является ключевым звеном патогенеза туберозного склероза. Гены туберозного склероза TSC1/2 в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста, в результате их повреждения происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, что приводит к росту и пролиферации клеток.

Начиная с 2003 года, во многих странах мира проводились многоцентровые клинические исследования лекарственных препаратов ингибиторов mTOR, в целях изучения их эффективности и безопасности в таргетной терапии осложнений туберозного склероза. Благодаря этим исследованиям Эверолимус был зарегистрирован в США 29 октября 2010 года для лечения субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом. В Российской Федерации Эверолимус был зарегистрирован 3 мая 2012 года.

Основными направлениями исследований туберозного склероза в настоящее время являются: дальнейшее изучение генома и генов, связанных с клинической картиной заболевания; углубленное исследование сигнального пути и нарушенных внутриклеточных механизмов при туберозном склерозе, механизмов действия рапами-

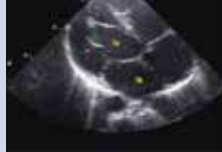
цина; клинические исследования туберозного склероза, включая описание поведенческого фенотипа, выявление связей между поражением мозговых структур и клинической картиной заболевания, определение предикторов сохранения высокого качества жизни; изучение механизмов эпилептогенеза; определение наиболее эффективных стратегий лечения.

Литература

1. Whittmore V.H. The history of Tuberous Sclerosis Complex. In: Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittmore, E.A. Thiele. Wiley-Blackwell. 2010: 3-9.
2. Gomez M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex. In: Tuberous Sclerosis Complex. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittmore. Oxford University Press. 1999: 3-9.
3. Curatolo P. Historical background. In: Tuberous Sclerosis complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes. Mac Keith Press. 2003: 1-10.

**КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА,
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ
ЗА БОЛЬНЫМИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА**

М.Ю. ДОРОФЕЕВА, Е.Д. БЕЛОУСОВА



**2
глава**

Туберозный склероз – полисистемное, генетически детерминированное заболевание с вариабельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт. Около 96% пациентов с туберозным склерозом имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90% – выявляются изменения в головном мозге, 84% – страдают эпилепсией, более чем у 60% – выявляется патология почек, у 50% – гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва. Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера доброкачественных опухолей. Возраст пациента также играет важную роль, т.к. разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды (таб. 2.1, таб. 2.2).

Туберозный склероз диагностируется на основании совокупности клинических симптомов и данных дополнительных методов исследования. Однако, большое количество клинических признаков туберозного склероза, вариабельность фенотипа, тот факт, что манифестация признаков зависит от возраста пациента, затрудняют диагностику заболевания.

Многие исследователи, как в прошлом, так и в настоящем, проводят поиск оптимальных диагностических критериев туберозного склероза.

Долгое время единственной общепринятой в клинической диагностике туберозного склероза являлась триада признаков, предложенная в 1908 году Н. Vogt, согласно которой, характерными симптомами туберозного склероза являлись судороги, умственная отста-

Таблица 2.1.

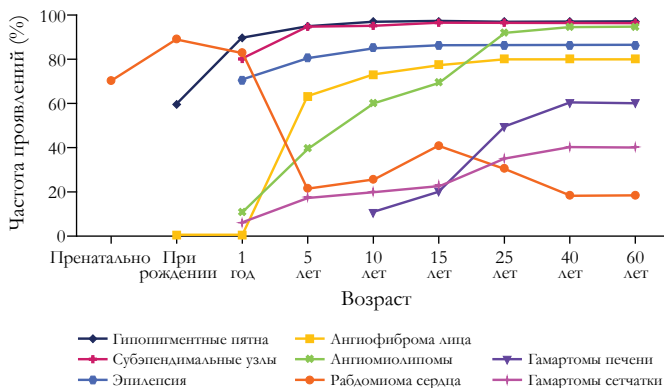
Возраст манифестации симптомов туберозного склероза¹

Возраст	Признак/Симптом
С 20 недели беременности до рождения	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рабдомиома сердца
Перинатальный период	<ul style="list-style-type: none"> ■ Субэпендимальные узлы, туберы/опухоли мозга ■ Множественные кисты почек ■ Синдром WPW ■ Фиброзные бляшки на лбу ■ Эпилептические приступы <i>in utero</i>
Период новорожденности	<ul style="list-style-type: none"> ■ Фокальные эпилептические приступы с/без вторичной генерализации
До 1 года	<ul style="list-style-type: none"> ■ Инфантильные спазмы/синдром Веста ■ Гипопигментные пятна на коже ■ Задержка психомоторного развития ■ Гамартомы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	<ul style="list-style-type: none"> ■ Синдром Леннокса-Гасто ■ Аутизм, нарушения обучения ■ Ангиофибромы лица
6-12 лет	<ul style="list-style-type: none"> ■ Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии ■ Субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
Взрослые	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии ■ Ангиомиолипомы почек (осложнения – гематурия и кровотечения) ■ Лимфангиолейомиоматоз легких, пневмоторакс, дыхательная недостаточность ■ Околоногтевые фибромы

лость и «adenoma sebaceum». Наличие данной триады признаков действительно дает основание поставить диагноз туберозного склероза. Но, как показали дальнейшие наблюдения, некоторые из признаков триады появляются лишь в стадии развернутых клинических проявлений болезни. Так, по данным M.R. Gomez¹ ангиофибромы лица встречаются у 56% больных, эпилептические приступы – у 90%, умственная отсталость – у 48%, все три признака – у 29% и ни одного из признаков – у 6% больных.

Таблица 2.2.

Манифестация симптомов ТС в зависимости от возраста пациентов²



Curatolo P, et al. *Lancet* 2008;372:657-68.

Очевидной стала необходимость пересмотра диагностических критериев туберозного склероза, поиска критериев, характерных для разных стадий болезни. Это стало возможным в связи с расширением спектра нейрорадиологических и нейрофизиологических методов исследования. Поскольку по мере развития болезни наблюдается динамическое изменение клинической симптоматики, многие исследователи, не без основания, считают целесообразным выделять как облигатные признаки заболевания, позволяющие достоверно отнести тот или иной случай к туберозному склерозу, так и «тревожные» симптомы, часто встречающиеся при туберозном склерозе.

M.R. Gomez в 1988 г¹. предложил рассматривать в качестве *облигатных* для туберозного склероза 7 *диагностических признаков*:

- субэпендимальные глиальные узлы;
- кортикальные туберы;
- ангиофибромы лица;
- околоногтевые фибромы;
- фиброзные бляшки лба или скальпа;
- множественные ангиомнолипомы почек;
- гамартомы сетчатки.

Согласно M.R. Gomez, выявление одного из этих признаков давало возможность сделать заключение о наличии у пациента туберозного склероза.

Вместе с тем, существует большая группа симптомов, которая встречается при туберозном склерозе довольно часто. По мнению M.R. Gomez¹, наличие двух из следующих «тревожных» признаков давало основание предположить о туберозном склерозе у пациента:

- инфантильные спазмы, миоклонические, тонические или атонические судорожные приступы;
- гипопигментированные пятна;
- участки «шагреневой кожи»;
- перипапиллярная гамартома сетчатой оболочки, которую сложно отличить от друзы;
- фибромы десен;
- поражение эмали зубов;
- множественные опухоли и кисты почек;
- рабдомиома сердца;
- лимфангиомиоматоз легких, «сотовые» легкие;
- трехгранные корковые-субкорковые кальцификаты, множественные субкортикальные гипомиелиновые участки;
- наличие ближайшего родственника, страдающего туберозным склерозом.

Критерии, предложенные M.R. Gomez в 1988 году для диагностики туберозного склероза, нашли широкое применение в клинической практике и, безусловно, явились важным этапом в объективизации клинического диагноза. Однако анализ представленного перечня признаков показывает, что, несмотря на определенные достоинства этой системы оценки, имеют место и некоторые недостатки. Как и триада Vogt, данная система оценки была ориентирована на стадию развернутых клинических проявлений болезни.

J.P. Osborne в том же 1988 г.³ предложил несколько другие диагностические критерии туберозного склероза (таб. 2.3).

Таблица 2.3.

Диагностические критерии туберозного склероза³

Точный диагноз (первичные признаки – требуется только один)	Предположительный диагноз (вторичные признаки – требуется два)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Классический участок «шагреневой кожи» ■ Околоногтевые фибромы ■ Множественные гамартомы сетчатой оболочки глаза ■ Ангиофибромы лица ■ Субэпендимальные глайальные узлы ■ Множественные ангиомиолипомы почек 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипопигментные пятна ■ Фибромы десен ■ Двусторонние множественные кисты почек ■ Рабдомиомы сердца ■ Корковые туберы (гистологическое подтверждение) ■ «Сотовые легкие» на рентгенограмме ■ Инфантильные спазмы ■ Миоклонические, тонические или атонические судорожные приступы ■ Родственник первой степени родства с туберозным склерозом ■ Фиброзные бляшки на лбу ■ Гиганто-клеточная астроцитома

Ни один из признаков, представленных в единственном числе, не может являться патогномоничным для туберозного склероза, но, тем не менее, некоторые признаки позволяют предположить наличие заболевания более определенно, чем другие³. Так, например, наличие ангиофибром лица у пациента больше свидетельствует в пользу наличия туберозного склероза, чем гипопигментные пятна на коже по типу «конфетти». В связи с этим, на заседании Согласительной Комиссии по туберозному склерозу в июле 1998 года в Аннаполисе (США) было предложено разделение признаков туберозного склероза на первичные (или большие) и вторичные (или малые). Также Согласительной комиссией было решено исключить эпилепсию, умственную отсталость и аутизм из диагностических критериев туберозного склероза, так как эти состояния имеют разные этиологические факторы и часто встречаются в общей популяции⁴.

Таблица 2.4. Частота встречаемости признаков для туберозного склероза, у больных и в общей популяции⁴

Признак	Туберозный склероз	Спорадические случаи
Гипопигментные пятна	Встречаются у 95% больных, часто множественные (>3)	Среди населения встречаются у 5% (<3)
Антифиброма лица	Встречается у 75% больных, но у детей менее часто	Встречается у больных эндокринной неоплазией, редко спорадические случаи
Участки «шагреневой кожи»	Встречается у 48% больных	Редко
Околоногтевые фибромы	Встречаются у 15% больных, но редко до взрослого возраста	Редко или после травмы (одиночные)
Раβδοмиомы сердца	Одиночные или множественные встречаются у 47-65% больных, но более часто до возраста 2 лет. До 51% лиц с раβδοмиомами болеют туберозным склерозом	У 14-49% пациентов с раβδοмиомами нет других признаков туберозного склероза
Ангиомиолиомы почек	К 10 годам множественные ангиомиолиомы встречаются у 80% больных	Спорадические случаи одиночных ангиомиолиом

Признак	Туберозный склероз	Спорадические случаи
Кисты почек	Поликистозная болезнь встречается у 3-5% больных. Небольшое количество кист встречается у 15-20%.	Встречается доминантный и рессивный вариант поликистозной болезни почек. Единичные кисты – часто встречаются
Корковая дисплазия/туберы	У 90-95% больных обыкновенно множественные	Спорадические участки корковой дисплазии (обыкновенно единичные) встречаются при эпилепсии (не вследствие туберозного склероза)
Субэпендимальные узлы	У 83-93% больных	Редко, кальцифицированные
Гигантоклеточные астроцитомы	До 15% больных	Редко
Миграционные тракты в белом веществе головного мозга	Часто, ярко выраженные (до 40% больных)	Часто, но слава разлитимый
Лимфангиолейомиоматоз легких	До 40% взрослых женщин с туберозным склерозом (часто бессимптомный)	Около половины женщин с лимфангиолейомиоматозом легких не страдают туберозным склерозом
Гамартомы сетчатой оболочки глаз	Встречаются до 87% больных	Случайные спорадические случаи
Дефекты эмали зубов (точечные углубления)	Встречаются у 90-100% детей и взрослых	Встречаются у 7% взрослых
Фибромы в полости рта	Выявляются у 69% больных	Спорадические случаи (чаще саннинчные)

Диагностические критерии туберозного склероза, 1998 год⁴.

Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу;
- нетравматические околоногтевые фибромы;
- гипопигментные пятна (больше трех);
- участок «шагреновой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- корковый тубер;
- субэпендимальные узлы;
- гиганто-клеточная астроцитома;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипомы почек.

Вторичные (малые) признаки:

- многочисленные углубления в эмали зубов;
- гамартоматозные ректальные полипы^а;
- костные кисты^б;
- миграционные тракты;
- фибромы десен;
- гамартомы внутренних органов;
- ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;
- пятна «конфетти» на коже;
- множественные кисты почка.

^а требуется гистологическое подтверждение;

^б достаточно рентгенологического подтверждения.

Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков, возможный диагноз – на основании наличия 1 первичного и 1 вторичного признаков, **предположительный диагноз** – на основании наличия или 1 первичного признака, или 2 (и больше) вторичных признаков.

В 2012 году на Международной Согласительной (Консенсусной) конференции по туберозному склерозу были пересмотрены критерии постановки диагноза заболевания⁵. В соответствии с рекомендациями, принятыми на конференции, диагноз «туберозный

склероз» можно считать «*несомненным*» или «*возможным*», в зависимости от наличия или отсутствия, так называемых, первичных (больших) или вторичных (малых) клинических симптомов. *Несомненный диагноз «туберозный склероз»* устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 (и более) вторичных признаков; *возможный диагноз «туберозный склероз»* – на основании наличия 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков, или 2 (и более) вторичных признаков. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* является главным критерием, достаточным для постановки диагноза «*туберозный склероз*» (таб. 2.5).

Таблица 2.5.

Клинические согласованные рекомендации по диагностике ТС (2012 г.): большие и малые критерии

Несомненный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия;

Возможный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий.

Для несомненного диагноза достаточно наличие только выявленной мутации *TSC1* или *TSC2*

Большие критерии ^{1,2}	Малые критерии ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипопигментированные пятна (≥3), не менее 5 мм ■ Ангиофибромы (≥3) или бляшки на голове ■ Ногтевые фибромы (≥2) ■ Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома ■ Множественные гамартомы сетчатки ■ Кортикальная дисплазия (≥3)* ■ Субэпендимальные узлы (≥2) ■ Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома ■ Рабдомиома сердца ■ Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)** ■ Ангиомиолипомы почек (≥2)** 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Пятна типа конфетти на коже ■ Дефекты эмали зубов (≥3) ■ Фибромы полости рта (≥2) ■ Депигментированные пятна сетчатки ■ Множественные кисты почек ■ Непочечная гамартома

* Сюда входят туберы и радиальные миграционные тракты.

** Сочетание этих двух больших критериев, ЛАМ и ангиомиолипомы, без других признаков ТС недостаточно для окончательного диагноза.

Ниже приведены первичные и вторичные признаки^{7,8}.

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

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

При выявлении у пациента туберозного склероза, рекомендуется проводить определенные диагностические процедуры для полного представления о степени выраженности заболевания. В обязательный перечень таких процедур при выявлении признаков туберозного склероза включена магниторезонансная томография мозга. Электроэнцефалограмма обязательно проводится при наличии эпилептических приступов у пациента или при выявлении рабдомиомы сердца пренатально или у новорожденных с целью не пропустить эпилептиформную активность. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек проводится всем пациентам с впервые диагностированным туберозным склерозом. Электрокардиограмма и эхокардиограмма обязательно проводятся при первичном обследовании. Рабдомиомы сердца могут приводить к нарушениям сердечного ритма которые иногда выявляются при рождении ребенка или появляются в течение жизни пациентов. Полный осмотр кожных покровов необходим при первичном обследовании для выявления

кожных признаков заболевания и дальнейшего динамического наблюдения за ними. После подтверждения диагноза «туберозный склероз» в детском возрасте обязателен постоянный контроль за нейропсихологическим и умственным развитием ребенка.

Пациенты с туберозным склерозом должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением^{9,10}. Ангиомиолипомы почек, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, осложнения со стороны легких и сердца могут приводить к тяжелым последствиям и гибели больных. Важно отметить, что при подозрении на туберозный склероз, пациент должен быть обследован у различных специалистов для исключения/подтверждения патологии различных внутренних органов (рис. 2.6).



Рисунок 2.6. Мультидисциплинарная команда специалистов, наблюдающих за пациентом с туберозным склерозом.

Согласно M.R.Gomez¹, в различных возрастных группах к смерти больных приводят различные осложнения течения болезни. В раннем детском возрасте и в периоде новорожденности – *осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы* (рабдомиомы сердца, нарушающие кровотоки; разрыв аневризмы грудной аорты),

в возрасте 10 лет и старше – *осложнения со стороны почек* (почечная недостаточность, кровотечения из ангиомиолипомы, карцинома почки) и *осложнения со стороны ЦНС* (гигантоклеточная астроцитомы, повышение внутричерепного давления, осложнения нейрохирургического вмешательства, эпилептический статус), в возрасте 40 лет и старше – *осложнения со стороны легких* (лимфангиолейомиоматоз легких, дыхательная недостаточность, рецидивирующий пневмоторакс, бронхопневмония у больных с выраженной степенью умственной отсталости).

Рекомендуется проводить магниторезонансное исследование головного мозга всем пациентам в возрасте до 2-х лет и далее ежегодно, при наличии клинических симптомов или наличии субэпендимального узла или гиганто-клеточной астроцитомы у отверстия Монро. При отсутствии клинических симптомов или нейрорадиологических признаков риска развития гиганто-клеточной астроцитомы, МРТ – исследование головного мозга рекомендуется проводить каждые 2-3 года до возраста 20 лет (в старшем возрасте развитие гиганто-клеточных астроцитом маловероятно). Ультразвуковое исследование почек рекомендуется проводить каждые 1-3 года. МРТ и КТ исследования почек проводятся при развитии осложнений со стороны почек (кровотечение, подозрение на малинизацию опухолей). После 6 лет эхо-кардиограмма проводится только по клиническим показаниям, т.к. рабдомиомы сердца имеют тенденцию к регрессу в течение первых лет жизни. Компьютерная томография легких проводится взрослым женщинам при нарушении функции легких¹¹.

Профилактика. В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике туберозного склероза. Риск повторного рождения больного ребенка при спорадическом туберозном склерозе составляет 2%, при наследственном – 50%. В случае подтвержденного клинического диагноза «туберозный склероз» у старших детей или у одного из родителей, при планировании рождения ребенка, необходимо про-

водить молекулярно-генетическое исследование семьи для выявления мутации в генах TSC1 или TSC2 у больного члена семьи и подтверждать наличие мутации у родственников 1 степени родства. Основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики является подтвержденный диагноз туберозного склероза у будущей матери/отца или старших детей в семье.

При подозрении на наличие туберозного склероза у плода, на сроках с 20 недели беременности рекомендуется проведение динамических УЗИ исследований для выявления рабдомиомы сердца или с 22 недели беременности – проведение МРТ-исследования плода для выявления туберов в головном мозге.

В настоящий момент времени, мы имеем возможность предупреждать развитие у пациентов жизнеугрожающих осложнений со стороны центральной нервной системы и почек (см. раздел лечение).

Существуют зарубежные исследования^{12,13}, свидетельствующие о том, что назначение превентивной противосудорожной терапии пациентам первого года жизни, еще не страдающим эпилепсией, но уже имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, приводит к тому, что эпилепсия у них не развивается и дети в дальнейшем не имеют когнитивных нарушений.

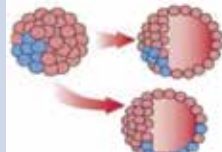
Частота туберозного склероза, согласно J.P. Osborne и соавт.¹⁴, составляет 1:30000 населения. R.H. Lindenbaum и A. Hunt¹⁵ провели популяционное исследование в Оксфорде (Великобритания) и его окрестностях и пришли к выводу, что частота туберозного склероза переменна и зависит от возраста больных. Авторы показали, что в возрастной категории до 65 лет частота туберозного склероза составляет 1:29000 населения, в возрастной группе до 30 лет – 1:20000 населения и в возрастной группе до 5 лет – 1:15000 населения. Частота туберозного склероза при рождении составляет 1:10000 новорожденных. Эти данные нашли подтверждение в работах J.R. Sampson и соавт. (1989), J.P. Osborne и соавт. (1991) и F.J.K. O'Callaghan и соавт.^{14,16,17}.

Литература:

1. Gomez M.R. Definition and Criteria for Diagnosis. In: *Tuberous Sclerosis Complex*. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R. Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999, Oxford University Press. pp. 10-23.
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372:657-668.
3. Osborne J.P. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;vol.63:1423-1425.
4. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnostic Criteria for Tuberous Sclerosis Complex. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics*. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittemore, E.A. Thiele. 2010, Wiley-Blackwell. pp. 21-25.
5. Northrup H., Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243-254.
6. Roberds S.L. *TS Alliance Magazine: Perspectives*. 2013;129:6-8.
7. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:58-74.
8. Белоусова Е.Д. Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:46-51.
9. Curatolo P. Diagnostic Criteria. In: *Tuberous Sclerosis complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes*. 2003, Mac Keith Press. pp.11-25.
10. Verdecchia M., Bombardieri R., Curatolo P. Diagnostic Criteria and evolution of patients with tuberous sclerosis complex. In: *Neurocutaneous syndromes in children*. Ed. by P. Curatolo, D. Riva. 2006 John Libbey Eurotext. pp.81-90.
11. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. *Детская неврология. Клинические рекомендации*. Выпуск 1. Под ред. Гузевой В.И. СПб.: Специальное издательство медицинских книг. 2014;194-228.
12. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakiela 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):424-31.
13. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigeveno F., Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011;22(4):735-9.
14. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 1991;615:125-127.
15. Hunt A., Lindenbaum R.H. Tuberous sclerosis: A new estimate of prevalence within the Oxford region. *J.Med.Genet*. 1984;21 (4):272-277.
16. Sampson J.R., Yates J.R., Connor J.M. et al. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis. *Journal of Medical Genetics*. 1989;26:511-516.
17. O'Callaghan F.J.K., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N. Prevalence of tuberous sclerosis in UK. *Lancet*. 1998;23:318-319.

ГЕНЕТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

*Е.Н. Суслицын, Г.А. Янус,
М.Ю. Дорощева, Е.Н. Имянитов*



3 глава

Туберозный склероз (ТС) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в генах TSC1 и TSC2. ДНК-диагностика ТС осложняется отсутствием частых мутаций, а также существованием мозаицизма. В ближайшей перспективе эти трудности могут быть преодолены за счет применения секвенирования нового поколения.

В главе обобщены сведения о частоте и типах мутаций в генах ТС, механизмах развития гамартом. Представлены собственные данные о спектре генетических повреждений у российских пациентов с туберозным склерозом.

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

Наибольших достижений в исследованиях биологии туберозного склероза удалось добиться в 1993-1997 годах, когда были открыты гены TSC1 (OMIM*605284; туберозный склероз 1 типа, OMIM#191100) и TSC2 (OMIM*191092; туберозный склероз 2 типа, OMIM#613254). Ген TSC2 клонирован в 1993 году; он имеет 41 экзон, образует РНК-транскрипт размером 5.5 кб и расположен в локусе 16p13.3. Ген TSC1 клонирован позже – в 1997 году, он локализуется в регионе 9q34 и включает 23 экзона, 21 из которых является кодирующим; размер РНК-транскрипта составляет 8.6 кб.

Ген TSC1 кодирует белок гамартин размером 1164 аминокислот (130 кДа), который в комплексе с туберином регулирует mTOR-S6K – опосредованный путь сигнальной трансдукции и клеточную адгезию через взаимодействие с эзрином и Rho. TSC2 кодирует белок туберин, состоящий из 1807 аминокислот (180 кДа).

Комплекс гамартин-туберин воздействует на сигнальную трансдукцию mTOR-S6K и GAP-активность, а также играет роль в клеточном цикле (предположительно, влияет на формирование актинового цитоскелета).

С точки зрения молекулярной генетики гены TSC1 и TSC2 являются достаточно протяжёнными. Ген TSC1 имеет длину транскрибируемой части в 3.4 кб и состоит из 23 экзонов (экзон 2 подвержен альтернативному сплайсингу), TSC2 же имеет длину в 45 кб (транскрибируемая часть 5.4 кб) и включает 41 экзон, причём экзоны 25, 26 и 31 также подвержены альтернативному сплайсингу. Среднее соотношение мутаций в гене TSC2 к гену TSC1 составляет 3.4:1, то есть, мутации в гене туберина встречаются примерно в 3 раза чаще, чем в гене гамартина.

Продукты обоих генов, гамартин и туберин, формируют гетеродимерный комплекс с белком TBC1D7, который, через малую ГТФазу Rheb регулирует активность комплекса mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1). Считается, что практически все мутации TSC1 и TSC2 вызывают утрату функции соответствующих белков, что приводит к повышению активности mTORC1. В свою очередь, последнее ведет к повышению трансляции белка, ускорению роста клеток, усилению синтеза нуклеотидов и снижению аутофагии¹. Исходя из этого, гены туберозного склероза можно отнести к классическим супрессорам опухолевого роста. Кроме того, сигнальный каскад mTOR играет важную роль в обеспечении возбудимости нейронов и процессах синаптогенеза, поэтому его избыточная активация повышает риск эпилепсии, умственной отсталости и симптомов аутистического спектра².

Около 70% случаев туберозного склероза связаны с мутациями TSC2, а около 30% – TSC1³. Однако следует подчеркнуть, что такое соотношение характерно для стран Европы и США, тогда как, например, в Японии процент мутаций TSC1 значительно выше⁴. Причины подобных географических различий остаются не очень понятными, т.к. значительная доля случаев ТС приходится на мутации, возникшие de novo. У некоторых пациентов

мутации встречаются в форме мозаицизма, т.е., генетическое повреждение содержится только в определенной, нередко очень небольшой, фракции клеток организма⁵⁻⁷.

Около трети случаев ТС можно отнести к семейным, а две трети – к спорадическим, причем считается, что в семейных формах повышен процент повреждений TSC1⁸⁻¹¹. Примерно у 10% пациентов с признаками ТС идентифицировать мутации в генах TSC1 или TSC2 не удается¹². Долгое время считалось, что подобные случаи связаны с существованием другого, еще не открытого гена (TSC3). Однако, секвенирование нового поколения (NGS) позволило детектировать мозаичные и интронные мутации в известных генах ТС, которые ранее не выявлялись по техническим причинам^{7,13}. Таким образом, при использовании высокочувствительных методов ДНК-анализа дефекты TSC1/TSC2 могут быть обнаружены почти у всех пациентов, что делает существование дополнительных локусов, связанных с развитием ТС, маловероятным.

В настоящее время, в базе данных LOVD, содержатся сведения о примерно 700 уникальных повреждениях в гене TSC1 и 1900 – в TSC2; при этом «горячие точки» мутагенеза практически отсутствуют. Все известные мутации TSC1 приводят к преждевременной терминации синтеза гамартина; повреждения, ведущие к аминокислотным заменам (миссенс-мутации) не описаны, а крупные перестройки (делеции отдельных экзонов или всего гена) очень редки. Напротив, в TSC2 обнаружены все типы генетических повреждений, включая миссенс-мутации, а также масштабные делеции/дупликации⁶.

Клинические признаки ТС у носителей мутаций TSC1 и TSC2 в значительной мере перекрываются¹¹. Считается, что для пациентов с повреждениями TSC2 более характерно тяжелое течение заболевания: развитие большего числа опухолей, ранний дебют эпилепсии, наличие умственной отсталости¹⁴. Есть сведения о том, что больные с мутациями TSC2 имеют более высокий риск развития ангиомиолипом почек¹⁵.

Вместе с тем, ввиду вариабельной экспрессивности мутаций, предсказать характер течения заболевания в каждом конкретном случае практически невозможно. Члены одной семьи, и даже монозиготные близнецы, несущие одну и ту же мутацию, демонстрируют разнообразие клинических проявлений^{16,17}. Для группы больных с мозаичными мутациями в целом характерно более мягкое течение заболевания⁵.

Клинические исследования, посвящённые лекарственному лечению ТС (EXIST-1 и EXIST-2), не выявили связи между типом выявленных мутаций и эффективностью терапии ингибитором mTOR эверолимусом по отношению к ассоциированным с ТС субэпендимальным гигантоклеточным астроцитомам и ангиомиолипомам¹⁵. Вероятно, это связано с тем, что все генетические повреждения TSC1 и TSC2 приводят к приблизительно одинаковым последствиям – усилению активности mTOR.

Генетические повреждения в опухолях, ассоциированных с туберозным склерозом

В целом, механизм развития доброкачественных опухолей (гамартом) при ТС может быть описан в рамках т.н. «двухударной» (two-hit) теории канцерогенеза, предложенной американским педиатром А. Knudson. В современной трактовке эта теория подразумевает, что для образования опухоли требуется повреждение обоих аллелей гена – опухолевого супрессора, причем в случае наследственных раков один из аллелей уже инактивирован за счет мутации, полученной от родителей. Сходным образом, при туберозном склерозе все клетки организма изначально содержат наследственную мутацию TSC1 или TSC2, а в некоторых соматических клетках может произойти инактивация второго, неповреждённого аллеля, что приводит к образованию гамартомы соответствующего органа¹⁸.

За последние годы накопились экспериментальные свидетельства того, что эта модель правдоподобно объясняет происхождение ангиофибром, ангиомиолипом,

почечноклеточных карцином и лимфангиолейомиоматоза у пациентов с ТС¹².

Ангиофибромы лица относятся к важным диагностическим признакам ТС. В опухолевой ткани наблюдается функциональная инактивация одного из аллелей TSC1/2 за счет микромутаций (точковые мутации, небольшие инсерции/делеции). Примечательно, что это происходит в фибробластах, а не в других клетках, входящих в состав ангиофибром. По-видимому, эти фибробласты являются производными клеток нервного гребня¹⁹. Половина обнаруженных соматических мутаций представлены заменами СС>ТТ – это косвенно свидетельствует о том, что необходимым условием для развития ангиофибром является внешний фактор, а именно солнечное (ультрафиолетовое) излучение²⁰.

Ангиомиолипомы относятся к наиболее частым проявлениям патологии почек у больных ТС. По-видимому, эти опухоли происходят из лимфатических эндотелиальных клеток, которые подверглись гиперактивации mTORC1²¹. Повреждение нормальной копии гена происходит за счет потери гетерозиготности по локусу TSC1 или TSC2^{18,22}.

Почечноклеточные карциномы – относительно нечастая находка у пациентов с ТС, однако в некоторых случаях такие опухоли бывают множественными, причем поражение почек носит двухсторонний характер. Установлено, что множественные новообразования, развивающиеся у одного и того же индивидуума, имеют независимое клональное происхождение¹³.

Легочным проявлением ТС является лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), для которого характерно формирование кист, развитие пневмоторакса и хилезного плеврального выпота. В подавляющем большинстве случаев страдают женщины. Как ТС-ассоциированные, так и спорадические случаи ЛАМ связаны с биаллельной инактивацией TSC1 или TSC2, только при спорадической форме ЛАМ функция обоих аллелей нарушена за счет соматических мутаций²³.

Подходы к диагностике

Несмотря на достаточную надежность клинических критериев туберозного склероза, в некоторых случаях постановка диагноза вызывает затруднения. В частности, у маленьких детей зачастую отсутствуют некоторые типичные проявления ТС – эти симптомы могут развиться в более позднем возрасте. В таких случаях вопрос о дифференциальной диагностике ТС с другими заболеваниями может быть разрешен посредством молекулярно-генетического исследования. В 2012 году международная группа специалистов в области диагностики и лечения ТС постановила, что выявление патогенной мутации TSC1 или TSC2 является достаточным основанием для установления диагноза туберозного склероза даже в отсутствие его клинических проявлений²⁴.

Стандартом ДНК-диагностики туберозного склероза является секвенирование кодирующей последовательности TSC1 (23 экзона) и TSC2 (42 экзона). Как правило, ему предшествует этап предварительного скрининга мутаций; для этого используют такие методики как анализ полиморфизма конформации одностранных фрагментов (SSCP), денатурирующий гель-электрофорез (DGGE), высокоразрешающий анализ кинетики плавления фрагментов ПЦР (HRMA) и т.д.

Существование крупных делеций/дупликаций отдельных экзонов или всей последовательности гена диктует необходимость применения дополнительного метода – мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA) в случае, если микромутации не были выявлены. В среднем, комбинация этих методов позволяет добиться успеха, т.е., обнаружить патогенную мутацию, примерно в 75-85% случаев ТС^{8,25-28}. Отсутствие «горячих точек», т.е. аккумуляции мутаций в определенных участках, требует полного анализа кодирующих последовательностей обоих генов, за возможным исключением экзонов 25 и 31 TSC2²⁹.

Применение методов секвенирования нового поколения (NGS) позволяет повысить эффективность выяв-

ления мутаций. В первую очередь это относится к группе пациентов, у которых мутации не были обнаружены традиционными методами (секвенирование по Сэнгеру, MLPA). Оказалось, что в 18-42% случаев случаев таргетное NGS-секвенирование позволяет выявить ранее пропущенные мутации и мозаичные варианты^{7,30}.

Углублённые методы молекулярно-генетического анализа позволяют добиться выявления генетически причин заболевания у 85% пациентов, у которых мутации не обнаруживались стандартными методами¹³. Такие успехи достигнуты за счет высокой глубины прочтения (>500X) при выполнении NGS – это сделало возможным выявление мутаций, представленных в тканях организма с очень низкой частотой (менее 5%). Кроме того, оказалось, что в некоторых случаях мозаичные мутации не обнаруживаются в крови и слюне, но могут быть найдены при исследовании биопсии кожных очагов заболевания. В этой же группе пациентов высока частота интронных мутаций, которые влияют на процесс сплайсинга. Некоторые из этих повреждений локализованы глубоко в интронах, что говорит о необходимости более тщательного исследования некодирующих последовательностей генома.

Генетика туберозного склероза в России

Несмотря на растущее внимание к проблеме ТС, сведения о генетических характеристиках российских пациентов до настоящего момента ограничиваются немногочисленными публикациями^{31,32}.

Наш собственный опыт свидетельствует, что спектр мутаций TSC1 и TSC2 в России в целом соответствует данным европейских и американских исследований (таб.1).

Применение комбинации секвенирования и MLPA позволило идентифицировать мутации у 54 из 65 пациентов с клиническими признаками ТС (83%). При этом 28% (15/54) мутаций приходилось на ген TSC1, а 72% (39/54) – на TSC2.

Вместе с тем, генетика российских пациентов с ТС имеет свои особенности. В частности, исследование

Таблица 1.

Спектр обнаруженных мутаций

Выявленные мутации	TSC1	TSC2
de novo стоп-кодоны	9 (60%)	6 (15%)
Мутации со сдвигом рамки считывания	6 (40%)	8 (20%)
In-frame делеции	0	1 (3%)
Мутации, затрагивающие сайты сплайсинга	0	10 (26%)
Миссенс-мутации	0	7 (18%)
Делеции/дупликации отдельных экзонов или всего гена	0	7 (18%)
	15 (100%)	39 (100%)

ДНК родителей пациентов, у которых были выявлены мутации, показало, что в подавляющем большинстве случаев (51/53 (96%)) генетические повреждения возникали de novo. Необычно низкая частота семейных форм отмечена и в отечественном Регистре больных с туберозным склерозом³². Эти наблюдения могут иметь различные объяснения. Возможно, в ряде случаев родители являются обладателями мозаичных мутаций. В этом случае клинические проявления могут быть незначительными и легко упускаются при недостаточно скрупулёзном обследовании, а при выявлении мутаций специалисты сталкиваются с техническими сложностями. Также можно предположить, что многие пациенты с тяжелым течением туберозного склероза не оставляют потомства в связи с низким качеством жизни.

Обращает на себя внимание необычно высокая частота крупных делеций/дупликаций TSC2, наблюдаемая в нашей выборке больных (11% случаев) – это существенно превышает оценки зарубежных авторов^{6,33}.

Почти все выявленные мутации уникальны, однако, у двух пациентов обнаружен повторяющийся вариант TSC2 с.138+1G>A, многократно описанный в литературе^{25,26}. Еще у двух больных наблюдалась крупная делеция, затрагивающая экзоны 37-42 TSC2, а также часть соседнего гена PKD1. В дополнение к «мажорным» признакам ТС (рабдомиомы сердца, множественные пятна гипопигментации, туберы), вызванных повреждением TSC2, нарушение функции PKD1 привело к развитию у этих пациентов поликистоза почек. Подобного рода нарушения являются примером т.н. «синдрома смежного гена», при котором клинические проявления связаны с делецией хромосомного участка, содержащего гены, расположенные по соседству друг с другом.

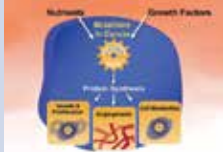
У некоторых пациентов с выявленными мутациями на момент исследования наблюдался всего один «большой» диагностический признак. Это подчеркивает целесообразность проведения генетического анализа у больных, характеризующихся присутствием лишь отдельных признаков ТС.

Литература

1. Henske E.P., Jóźwiak S. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16035.
2. Napolioni V. Moavero R. et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 2009;2:104-113.
3. Northrup H., Koenig M.K. et al. Tuberous Sclerosis Complex. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>.
4. Niida Y., Wakisaka A. et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J Hum Genet* 2013;58(4):216-225.
5. Verhoef S., Bakker L. et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999; 64(6):1632-1637.
6. Kozłowski P., Roberts P. et al. Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 2007;121(3-4):389-400.
7. Nellist M., Brouwer R.W. et al. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet* 2015;16:10.
8. Jones A.C., Shyamsundar M.M. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-1315.

9. Niida Y., Lawrence-Smith N. et al. Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1999;14:(5):412-422.
10. van Slegtenhorst M., Verhoef S. et al. Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients: no evidence for genotype-phenotype correlation. *J Med Genet.* 1999; 36:(4):285-289.
11. Jansen F.E., Braams O. et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology.* 2008;70:(12):908-915.
12. Lam H.C., Nijmeh J.S. et al. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2016; Oct 18. doi: 10.1002/path.4827. [Epub ahead of print]
13. Tyburczy M.E., Dies K.A. et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet* 2015;11:(11): e1005637.
14. Curatolo P., Moavero R. et al. Genotype/phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:(4):259-273.
15. Kwiatkowski D.J., Palmer M.R. et al. Response to everolimus is seen in TSC-associated SEGAs and angiomyolipomas independent of mutation type and site in TSC1 and TSC2. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:(12):1665-1672.
16. Humphrey A., Higgins J.N. et al. Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology* 2004;62:(5):795-798.
17. Lyczkowski D.A., Conant K.D. et al. Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2007;22:(12): 1348-1355.
18. Henske E.P., Wessner L.L. et al. Loss of tuberin in both subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas supports a two-hit model for the pathogenesis of tuberous sclerosis tumors. *Am J Pathol.* 1997;151:(6):1639-1647.
19. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol.* 2005; 20:(8):637-643.
20. Tyburczy M.E., Wang J.A. et al. Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet.* 2014;23:(8):2023-2029.
21. Yue M., Pacheco G. et al. Evidence supporting a lymphatic endothelium origin for angiomyolipoma, a TSC2 - tumor related to lymphangioliomyomatosis. *Am J Pathol.* 2016;186:(7)1825-1836.
22. Giannikou K., Malinowska I.A. et al. Whole exome sequencing identifies TSC1/TSC2 biallelic loss as the primary and sufficient driver event for renal angiomyolipoma development. *PLoS Genet.* 2016;12:(8):e1006242.
23. Carsillo T., Astrinidis A. et al. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:(11):6085-6090.
24. Northrup H., Krueger D.A. et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:(4):243-254.

25. Dabora S.L., Jozwiak S. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:64-80.
26. Sancak O., Nellist M. et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005;13:731-741.
27. Jozwiak S., Kotulska K. et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118: e1146-1151.
28. Au K.S., Williams A.T. et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 2007;9:88-100.
29. Ekong R., Nellist M. et al. Variants within TSC2 exons 25 and 31 are very unlikely to cause clinically diagnosable tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 2016;37:(4):364-370.
30. Qin W., Kozlowski P. et al. Ultra deep sequencing detects a low rate of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. *Hum Genet* 2010; 127(5):573-582.
31. Янус Г.А., Суспицын Е.Н. и соавт. Молекулярная диагностика туберозного склероза. *Педиатр* 2013;4:(1):3-8. (Yanus G.A., Suspitsin E.N. et al. Molecular diagnosis of tuberous sclerosis. *Pediatr* 2013; 4:(1):3-8 (in Russ.)).
32. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. и соавт. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60: (5): 113-120. (Dorofeeva M.Y., Belousova E.D., et al. The first results of tuberous sclerosis registry. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2015;ы60:(5):113-120. (in Russ.))
33. Rendtorff N.D., Bjerregaard B. et al. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Hum Mutat* 2005;26:(4):374-383.



4

глава

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ PI3K/ AKT/MTOR И ERK В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

М.Ю. ДОРОФЕЕВА, О.А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВ

Первые экспериментальные исследования функции гамартина и туберина были проведены на мухах дрозофилах. Биохимические исследования показали, что туберин подвергается прямому фосфорилированию протеинкиназой В (PKB) или AKT, по остаткам S939 и T1462. Комплекс гамартин/туберин работает выше мишени рапамицина млекопитающих mTOR, серин-треониновой киназы, усиливающей рост и пролиферацию клеток путем фосфорилирования двух эффекторных белков p70S6K и 4E-BP1.

Мишень рапамицина млекопитающих mTOR – серин-треониновая киназа, ответственная за инициацию трансляции мРНК и синтез белков в рибосомах, необходимых для пролиферации клеток, регуляции клеточного цикла и клеточного метаболизма. В качестве сигналов, регулирующих активность киназы mTOR, выступают различные внешние стимулы: питательные вещества, факторы роста и т.д. В клетке белки-эффекторы mTOR p70S6K отвечают за биогенез в рибосомах через фосфорилирование рибосомального белка S6. Белок 4E-BP1 связывается с eIF4E и подавляет 5' cap – зависимую трансляцию мРНК¹. В 2003 году был идентифицирован Rheb как мишень активируемого ГТФ-азой GAP-белкового домена гена туберина TSC2 (GAP – GTPase activating protein). Rheb относится к семейству белков Ras и в клетке играет двойную роль: активирует путь mTOR и ингибирует B-Raf.

Позже были описаны мутации GAP домена, приводящие к снижению GAP-активности², что является подтверждением GAP-активности туберина как его основной физиологической функции. Более того, вы-

являемые при туберозном склерозе мутации в TSC2 могут приводить к нарушению связывания гамартина с туберином, в результате чего снижается GAP-активность туберина, что также подтверждает необходимость связывания с гамартином для функционирования туберина в качестве GAP³. Эти данные хорошо согласуются со сходством клинической картины при TSC1 или TSC2 ассоциированном заболевании.

В стимуляции mTOR участвуют инсулиноподобный фактор роста и его рецепторы, семейство рецепторов эпидермального фактора роста и их лиганды, рецепторы факторов роста эндотелия и их лиганды, эстрогены и рецепторы эстрогенов, белки RAS, ABL, AMPK, которые запускают реакции с участием киназ PI3K и АКТ (PKB) и белков Raf/Ras.

Избыток питательных веществ и факторов роста приводит к активации передач сигнала в каскаде PI3K/Akt/mTOR и в результате стимулирует рост и пролиферацию клеток. Каскад PI3K/Akt/mTOR – важный регулятор роста и выживания клеток. Несмотря на разнообразие митогенных сигнальных путей, в клетках сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR играет роль единого универсального механизма передачи пролиферативного сигнала на аппарат трансляции, ответственного в клетках за интеграцию пролиферативных стимулов и одновременную активацию трансляции. Активация mTOR приводит к усилению синтеза белка через фосфорилирование p70S6K и 4E-BP1. Под действием инсулина и других факторов роста некоторые киназы, в том числе АКТ/PKB, фосфорилируют туберин (TSC2), что приводит к подавлению его GAP-активности и активации mTOR. Фосфорилирование гамартина (TSC1) CDK1 также является негативным регулятором активности комплекса гамартин/туберин. Инактивация B-Raf происходит независимо от mTOR: Rheb напрямую связывает и подавляет активность киназы B-Raf⁴; постоянная или временная экспрессия туберина повышает фосфорилирование участков p42/44 митоген-

активированной протеинкиназы MAPK. В норме эти два противоположных эффекта уравнивают друг друга, таким образом, лимитируя способность Rheb индуцировать опухолевый рост в клетках, экспрессирующих B-Raf, и объясняя тот факт, что большинство опухолей при туберозном склерозе доброкачественные. Ингибиторы mTOR – гомолог фосфатазы и тензина PTEN, белки – продукты генов TSC1/TSC2 туберин и гамартин. Ингибирующее действие гамартина на киназу mTOR опосредовано протеинкиназой B (AKT), фосфорилирующей этот белок. Еще один ингибитор mTOR – белок LKB1 – осуществляет энергозависимую регуляцию TSC^{5,6}. Роль комплекса гамартин/туберин как центрального регулятора пути сигнальной трансдукции PI3K/AKT/mTOR при туберозном склерозе представлена на рисунке 1.

Избыточная активация mTOR играет ключевую роль в патогенезе различных злокачественных новообразований. Гены TSC1/TSC2 в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов лежит в основе развития туберозного склероза, а также повышает риск развития ряда злокачественных опухолей, в том числе почечноклеточного рака, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы; с потерей функции генов TSC1/TSC2 повышается способность опухолей к прогрессированию и метастазированию.

Некоторые исследователи выявили гиперфосфорилирование внеклеточной киназы, регулируемой внешними факторами – ERK, в клеточных линиях неоплазм туберозного склероза: СЭГА, СЭУ, АМА, ЛАМ, ногтевых фибром, а также в мышечных саркомах. Активированная ERK может играть важную роль в прогрессии опухолей. В эксперименте нефосфорилированная ERK подавляла опухолевый потенциал клеточных линий и рост опухолей, ассоциированных с мутированным статусом TSC. Классическим представителем группы ERK служит митоген-активированная протеинкиназа MAP2K; в доклинических исследованиях показано, что

ингибирование ERK при СЭГА носит MAPK-независимый характер; в опухолях ингибировать ERK может ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 2A. Активация ERK при отсутствии гетерозиготности при туберозном склерозе может быть следствием активации тирозиновых киназ рецепторов факторов роста, в том числе *bcr-abl* тирозинкиназы (ABL), тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста β . Накопленные данные позволяют предполагать, что гиперактивация ERK может быть триггером образования ассоциированных с туберозным склерозом опухолей⁷. Тем не менее, образование опухолей – многоступенчатый процесс, который не может быть объяснен только одним механизмом; будущие исследования позволят ближе подойти к пониманию патогенеза туберозного склероза.

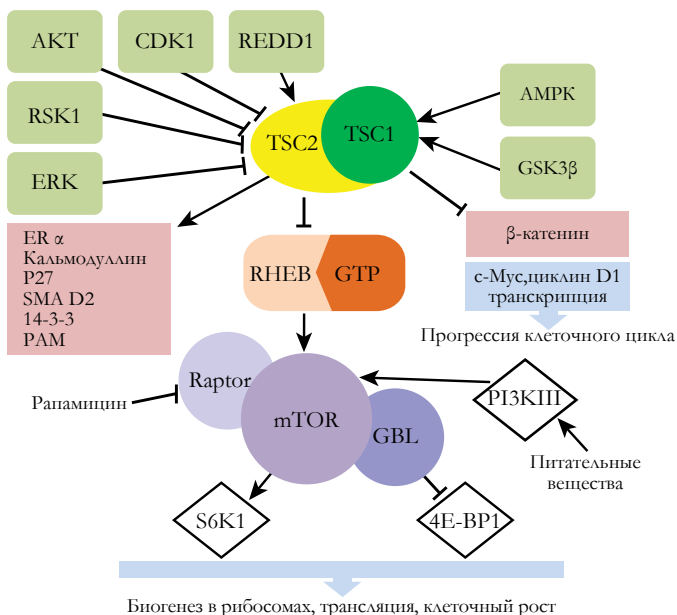


Рисунок 1. Комплекс гамартин/туберин и его роль как центрального регулятора пути сигнальной трансдукции PI3K/Akt/mTOR при туберозном склерозе.

После воздействия факторов роста комплекс гамартин/туберин подвергается фосфорилированию; активность белка GAP, активирующего ГТФ-азу, снижается. Под воздействием стимулирующих сигналов (гипоксия, снижение запаса питательных веществ и энергии) GAP-активность возрастает, комплекс активирует Rheb, активирующий в свою очередь киназу mTOR, которая играет ключевую роль в трансляции белков, таких как с-Мус и орнитиндекарбоксилазы, и участвует в контроле клеточного цикла. mTOR образует связи между субъединицей mTORC1 (Raptor) и GβL и через эффекторные белки S6K и 4E-BP1 инициирует трансляцию белка и контролирует биогенез в рибосомах. Питательные вещества могут поддерживать трансляцию через киназу PI3K и протеинкиназу B (PI3K/AKT), что приводит к фосфорилированию mTOR и активации трансляции и биогенеза. Гены TSC1/TSC2 могут также взаимодействовать с белками ERα, кальмодулином, p27, SMAD2, 14-3-3, PAM⁵.

Условные обозначения:

- 4E-BP1 – белок 1, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E
- AKT – протеинкиназа B
- AMPK – протеинкиназа, активированная АМФ
- CDK1 – циклинзависимая киназа 1
- ERK – внеклеточная протеинкиназа, регулируемая внешними сигналами
- GβL – β-субъединица G-подобного белка
- GSK3β – киназа 3β синтеза гликогена
- PAM – белок, ассоциированный с Мус
- PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа
- REDD1 – ответ на регуляцию развития и повреждения ДНК
- RHEB – гомолог RAS, определяемый в большом количестве в головном мозге
- RSK1 – рибосомальная S6 киназа 1
- S6K1 – киназа, активирующая S6-субъединицу в рибосомах

Литература

1. Gao X., Zhang Y. et al., TSC suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signaling. *Nat. Cell Biol.* 2002;4:699-704.
2. Li Y., Inoki K. et al., Biochemical and Functional Characterizations of Small GTPase Rheb and TSC2 GAP Activity. *Mol. Cell Biol.* 2004; 24:7965-7975.
3. Nellist M., Sancak O. et al. Distinct effects of single amino-acid changes to tuberlin on the function of the tuberlin-hamartin complex. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005;13:59-68.
4. Karbowniczek M., Cash T. et al. Regulation of B-Raf Kinase Activity by Tuberlin and Rheb is Mammalian Target of Rapamycin (m-TOR)-independent. *J. Biol. Chem.* 2004;279:29930-29937.
5. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet.* 2008;372:657-668.
6. Yuan R., Kay A., Berg W., Lebowitz D. J. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *Hem. and Oncology.* 2009;2:45-57.
7. Jozwiak J., Jozwiak S., Wlodarsky P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol.* 2008;9:73-79.



5 глава

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

М.Ю. ДОРОФЕЕВА

Кожные изменения при туберозном склерозе представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками «шагреновой кожи», околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос¹⁻⁶.

Гипопигментные пятна (рис. 1 а и 1 б) наиболее частые кожные проявления туберозного склероза (встречаются в 90% случаев). Они являются одним из первых манифестных признаков заболевания и нередко обнаруживаются с рождения. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при туберозном склерозе преимущественно локализируются на туловище, конечностях 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. Чаще всего встречаются полигональные пятна, напоминающие отпечатки большого пальца руки, размером 0,5-3 см.



Рисунок 1. а) гипопигментные пятна; б) гипопигментные пятна и седая прядь

Наиболее характерная форма пятен – овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см. У 30% больных встречается пятна в виде «рассыпанного конфетти» – множество сгруппированных мелких пятен, размером 1-3 мм (рис. 1 в).



Рисунок 1. в) гипопигментные пятна в виде рассыпанного конфетти

Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Для лучшей визуализации гипопигментных пятен применяется лампа Вуда (Wood's lamp), которая излучает пучок света 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. Принимая во внимание высокую диагностическую значимость гипопигментных пятен, рекомендуются всем детям с умственной отсталостью и судорогами, а также родственникам первой степени родства, проводить исследование кожи с помощью лампы Вуда.

Дифференциальный диагноз заболеваний, в клиническую картину которых входят гипопигментные пятна, представлен в таблице 1. Гипопигментные пятна по типу «конфетти» дифференцируют с гипопигментными пятнами поствоспалительной, постинфекционной и посттравматической природы, саркоидозом и грибковым поражением кожи (*mycosis fungoides*). У взрослых пациентов пятна по типу «конфетти» следует отличать от идиопатического капельного (*guttate*) гипомеланоза, который возникает только на открытых участках кожи.

Таблица 1.

Дифференциальный диагноз заболеваний, в клиническую картину которых входят гипопигментные пятна (П.А. Темин, М.Ю. Дорофеева, 2000).

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления
Туберозный склероз	<ul style="list-style-type: none"> ■ Аутосомно-доминантный тип наследования ■ Ген картирован на хромосомах 9q34 и 16p13 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипопигментные пятна (асимметрично расположены по всему телу, преимущественно на туловище, конечностях и ягодицах) ■ Ангиофибромы лица ■ «Шагреневая» кожа ■ Околоногтевые фибромы ■ Седые пряди волос
Витилиго	<ul style="list-style-type: none"> ■ Предположительно аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Четко ограниченные участки депигментации, усиливающиеся к периферии на фоне нормальной кожи, расположенные симметрично на руках, лице, шее, туловище, кожных складках
Nevus anemicus	—	<ul style="list-style-type: none"> ■ Единичные или множественные сгруппированные бледные округлые пятна, с четкими границами, чаще локализуются на спине и лице, не краснеют при нагревании, не белеют на холоде, не потеют. При надавливании исчезает граница пятна

Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> ■ Эпилептические приступы ■ Когнитивные нарушения ■ Аутизм ■ Поведенческие нарушения ■ Гемисиндром 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рабдомиомы сердца ■ Поликистоз и ангиомиолипомы почек ■ Опухоли легких, печени, селезенки, костей, эндокринных желез ■ Гамартомы диска зрительного нерва и сетчатой оболочки глаза 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гистология кожи: нормальное число меланоцитов; снижение числа, размера и меланизации меланосом в меланоцитах ■ МРТ – субэпендимальные узлы, корковые и субкорковые туберы ■ КТМ – кальцинаты
Не типичны	Не типичны	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Не типичны	Не типичны	–

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления
Ваарденбурга синдром	Аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Ген картирован на хромосоме 2q37)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Бесцветная прядь волос надо лбом ■ Участки депигментации на коже и глазном дне ■ Сросшиеся брови
Пегость (<i>Piebaldism</i>)	Аутосомно-доминантный тип наследования	<ul style="list-style-type: none"> ■ Седая, часто треугольной формы, прядь волос надо лбом ■ Белое пятно в центре подбородка ■ Сниженная пигментация кожи туловища (с полосами нормальной пигментации на задней поверхности). ■ Белые пятна от локтя к запястью и от середины бедра к икрам
Гипомеланоз Ито	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипопигментация кожи туловища, конечностей и головы в виде пятен и полос неправильной формы с неровными границами или в виде точек и брызг, переменного размера ■ Возможны единичные пигментные пятна цвета «кофе с молоком» ■ Алопеция, ломкость и изменение цвета волос
Синдром Фогта-Коянаги (<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i>)	—	<ul style="list-style-type: none"> ■ Седые пряди волос ■ Витилиго ■ Алопеция
<i>Nevus depigmentosus</i>	—	<ul style="list-style-type: none"> ■ Бледные пятна причудливого рисунка или в виде тонких полосок

Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейросенсорная глухота ■ Гетерохромия радужек ■ Телекант 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Небольшие скелетные деформации ■ Пороки сердца 	<p>Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов</p>
<p>Не типичны</p>	<p>Не типичны</p>	<p>Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Когнитивные нарушения ■ Фармакорезистентные эпилептические приступы с дебютом на первом году жизни ■ Аутизм ■ Гемиптертофия ■ Макроцефалия 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Непостоянно: кифосколиоз, гипогениализм, врожденные пороки сердца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гистология кожи: снижено число меланосом ■ Нейрорадиологическая картина: гемимегалоэнцефалия
<ul style="list-style-type: none"> ■ Дисакузия ■ Мозговые симптомы ■ Хронический двусторонний уевит 	<p>Не типичны</p>	<p>Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов</p>
<p>Не типичны</p>	<p>Не типичны</p>	<p>Гистология кожи: снижено число меланосом (размер и меланизация – норма)</p>

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления
Синдром Луи-Бар	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген картирован на хромосоме 11q22-g23	<ul style="list-style-type: none"> ■ Телеангиоэктазии ■ Участки депигментации ■ Пигментные пятна ■ Склеродермия
Синдром Гольца	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола	<ul style="list-style-type: none"> ■ Обширные сетчатые или линейные участки истончения кожи с выпячиванием жировой клетчатки ■ Полное отсутствие кожи на некоторых участках тела ■ Пигментные или депигментированные полосы ■ Телеангиоэктазии ■ Папилломы
Синдром Блоха-Сульцбергера <i>(Синдром недержания пигмента)</i>	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола. Ген картирован на хромосоме Xp11 и Xq28.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Эритематозно – везикулезная сыпь, расположенная линейно на сгибательных поверхностях конечностей и боковых поверхностях туловища ■ Бородавчатая сыпь ■ Участки атрофии кожи и депигментации ■ Алопеция
Синдром Олье	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	<ul style="list-style-type: none"> ■ Редко – пигментные пятна или участки депигментации.

Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> ■ Атаксия ■ Дрожание головы и туловища ■ Интенционный тремор ■ Хореоатетоз ■ Нистагм ■ Косоглазие ■ Гипотония мышц ■ Гипорефлексия ■ Дизартрия 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Хронические респираторные инфекции ■ Отставание в росте ■ Риск злокачественных новообразований 	<p>Отсутствие сывороточных иммуноглобулинов (IgA, реже – IgG и IgE)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Когнитивные нарушения ■ Аномалии глаз 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дефекты скелета ■ Дефекты зубов ■ Пороки сердца, почек и мочеточников ■ Паховая и пупочная грыжи 	<p>—</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Эпилептические приступы ■ Спастические параличи ■ Когнитивные нарушения ■ Аномалии зрения ■ Нистагм ■ Spina bifida 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Врожденный вывих бедра ■ Косолапость ■ Дефекты зубов (коническая форма) 	<p>Гистология кожи: интраэпидермальные пузырьки с эозинофильными клетками</p>
<p>Не типичны</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Асимметричное укорочение и деформация конечностей ■ Редко – опухоли костей с малигнизацией в зрелом возрасте 	<p>На рентгенограммах выявляются ограниченные очаги овального или веерообразного просветления в метафизах длинных трубчатых костей</p>

Белые пряди волос (полиозис) ресниц и бровей, как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком туберозного склероза (рис. 2-4).



Рисунок 2. а) седые ресницы; б) седые участки ресниц и брови



Рисунок 3. Прядь седых волос у новорожденного

Наряду с гипопигментными пятнами при туберозном склерозе в 16% случаев встречаются пигментные пятна цвета «кофе с молоком», что не превышает средних популяционных значений. При туберозном склерозе эти пятна обычно единичные, овальные или округлые, плоские, длиной 1-5 см.

Ангиофибромы лица (рис. 5 а-е) встречаются в 47-90% случаев у пациентов старше 5 лет. Ангиофибромы лица, как правило, развиваются после 2-5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1-4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета.

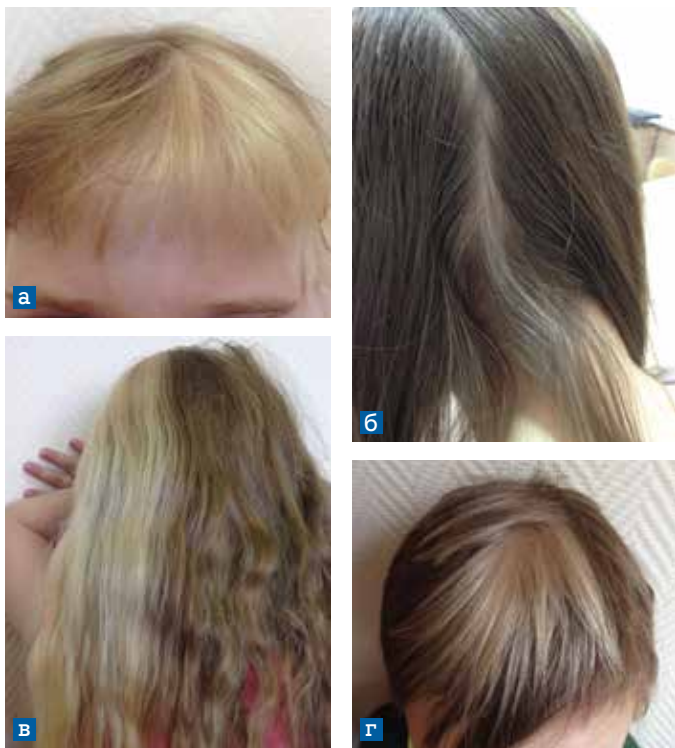


Рисунок 4. а-г) примеры седых прядей волос

Ангиофибромы располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках и носу на подбородке по типу «крыльев бабочки». Иногда ангиофибромы образуют сливные участки.

Раньше ангиофибромы лица считались патогномичным признаком туберозного склероза. В настоящее время известно, что ангиофибромы встречаются при множественной эндокринной неоплазии (тип 1) и при синдроме Virt-Hogg-Dube, для которого характерно наличие множественных папулезных изменений на коже головы и шеи, ретинопатии, буллезной эмфиземы легких и липом. В общей популяции редко встречаются единичные ангиофибромы лица.



Рисунок 5. а-е) примеры ангиофибром лица

Лечение ангиофибром лица рекомендуется начинать в подростковом возрасте методом лазеротерапии.

Участок «шагреновой кожи» (reau chagrine в переводе с французского «недубленая, грубая, жесткая кожа»), представляет собой соединительнотканый невус, встречается у 50% больных и является облигатным признаком туберозного склероза (рис. 6 а-д). В большинстве случаев участки «шагреновой кожи» появляются на



Рисунок 6. а-б) примеры «шагреновой кожи»; в) участок «шагреновой кожи» у мужчины 60 лет; г) участок «шагреновой кожи» в виде «лимонной корочки»

втором десятилетии жизни. Участки «шагреновой кожи» преимущественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью кожи. Количество участков «шагреновой кожи» варьибельно, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более.

Фиброзные бляшки (рис. 7 а-в) являются облигатным признаком туберозного склероза и встречаются у 20-40% больных. Фиброзные бляшки имеют бежевый цвет, шероховатые на ощупь и несколько выступают над поверхностью кожи. Они часто появляются уже на первом году жизни и являются одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки располагаются на лице, но иногда они встречаются на волосистой части головы (рис. 8). Размер и число бляшек может варьировать.



Рисунок 7. а) фиброзная бляшка на лбу; б) фиброзная бляшка на лице; в) фиброзная бляшка на верхнем веке

Рисунок 8. Фиброзные бляшки на скальпе

Околоногтевые фибромы (рис. 9 а-д) или опухоли Кознена (J. Koenen описал их в 1932 г.), являются облигатным признаком туберозного склероза и встречаются у 17-52% больных, а по данным T.N. Darling, J. Moss

и М. Mausner, до 88%⁶. 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 пальцах ног. Околоногтевые фибромы более характерны для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре.



Рисунок 9. а-д) примеры околоногтевых фибром

Мягкие фибромы (рис. 10 а-г) встречаются у 30% больных. Они представляют собой единичные или множественные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях (*molluscum fibrosum pendulum*). 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.



Рисунок 10. а-г) примеры мягких фибром

Литература

1. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Москва, 2000. 38 стр.
2. Дорофеева М.Ю. Кожные проявления. Туберозный склероз/ Под редакцией М.Ю. Дорофеевой. – М.:Практическая медицина. 2012;665-76.

3. Rogers R.S., O'Connor W.J. Dermatologic Manifestations. In: Tuberous Sclerosis Copmplex. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999, Oxford University Press. pp. 160-180.
4. Jozwiak S., Schwartz R. Dermatological and Stomatological Manifestations. In: Tuberous Sclerosis complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes. 2003, Mac Keith Press. pp.136-169.
5. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of Tuberous Sclerosis complex/ J. Child Neurol 2004;19:643-649.
6. Darling T.N., Moss J., Mausner M. Dermatologic Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. In: Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H.Whittemore, E.A.Thiele. 2010, Wiley-Blackwell. pp. 285-310.



6 глава

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

О.В. БОЖКО, Н.Ф. НАЗАРОВА,
Д.О. КАЗАКОВ, М.Ю. ДОРОФЕЕВА

Нейровизуализация играет важную роль в диагностике туберозного склероза. Очаги поражения в головном мозге при туберозном склерозе встречаются более чем у 95 % пациентов с момента рождения¹⁻³. Они представляют собой опухолевидные образования — гамартомы, располагающиеся субэпендимально на стенках желудочков, скопления аномальных нейронов и глии в коре, субкортикально и в белом веществе по ходу миграционных путей. Кроме этих наиболее характерных для данного заболевания нарушений у пациентов с туберозным склерозом чаще, чем в популяции, выявляются аномалии мозолистого тела, мозжечка, корковые дисплазии, сосудистые мальформации, кальцификаты в больших полушариях и мозжечке. Супратенториальные и инфратенториальные поражения головного мозга при туберозном склерозе представлены в табл.1.

Таблица 1

Супратенториальные и инфратенториальные поражения головного мозга²

Супратенториальные поражения

- Туберы корковые/субкортикальные
- Субэпендимальные узлы
- Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы
- Агенезия/дисплазия мозолистого тела
- Корковые дисплазии (гемимегалоэнцефалия, шизенцефалия)
- Внутричерепные сосудистые аневризмы и васкулопатия по типу мойя-мойя

Туберы (tuber (лат.) – бугорок), наиболее характерное проявление туберозного склероза, являются фокальным пороком развития коры головного мозга. Макроскопически это гладкие, белесые, слегка выступающие узлы, которые выглядят как увеличенные, атипичной формы извилины, твердые на ощупь, что и привело к названию болезни «туберозный склероз» (твердость, характерная для клубней картофеля). Гистологически они состоят из гигантских клеток, подвергшихся баллонной дистрофии, плотного фибриллярного глиоза, гипомиелинизированных волокон. В туберах определяются признаки воспаления, ангиогенеза, кальцификации^{4,5}. Кортиковые туберы располагаются в виде выступов над единичной или прилегающими бороздами. Они различаются по своим размерам, локализации, структуре и форме. Размер туберов варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Наиболее крупные распространяются на перивентрикулярное белое вещество до стенок бокового желудочка (трансмантийные). Туберы расширяют борозду и сглаживают грань между серым и белым веществом. В 95% случаев туберы множественные⁶, обычно располагаются в больших полушариях, реже в мозжечке. До 20% пораженных извилин утолщены. Кортиковые туберы часто обызвествляются. Число кальцифицированных туберов увеличивается с возрастом больных.

Наибольшую значимость в верификации туберов при обследовании больных имеет МРТ. При МРТ для их выявления в основном используют T1- и T2-взвешенные изображения (T1ВИ, T2ВИ), изображения, полученные с подавлением МРТ-сигнала от воды (FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery), реже – T2ВИ с подавлением МР сигнала от жировой ткани (STIR – Short T1 Inversion Recovery), T1ВИ с использованием переноса намагниченности⁷, диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). У новорожденных наиболее информативны T1ВИ.

МР картина туберов разнообразна, они различаются размерами, формой, сигнальными характеристиками (рис.1-4).

Gallagher A. et al⁸ выделил 3 типа туберов в зависимости от их визуализации при МРТ: изоинтенсивные на T1ВИ, гиперинтенсивные на T2ВИ, FLAIR (тип А), гипоинтенсивные на T1ВИ, гиперинтенсивные на T2ВИ, FLAIR (тип В), гипоинтенсивные на T1ВИ, гиперинтенсивные на T2ВИ, неоднородные с гипоинтенсивным центром и гиперинтенсивным ободком на FLAIR (тип С).

Обызвествление туберов может приводить к повышению МР-сигнала на T1ВИ из-за укорочения T1-релаксации кристаллами кальция⁹ и к понижению на T2ВИ (рис. 5).

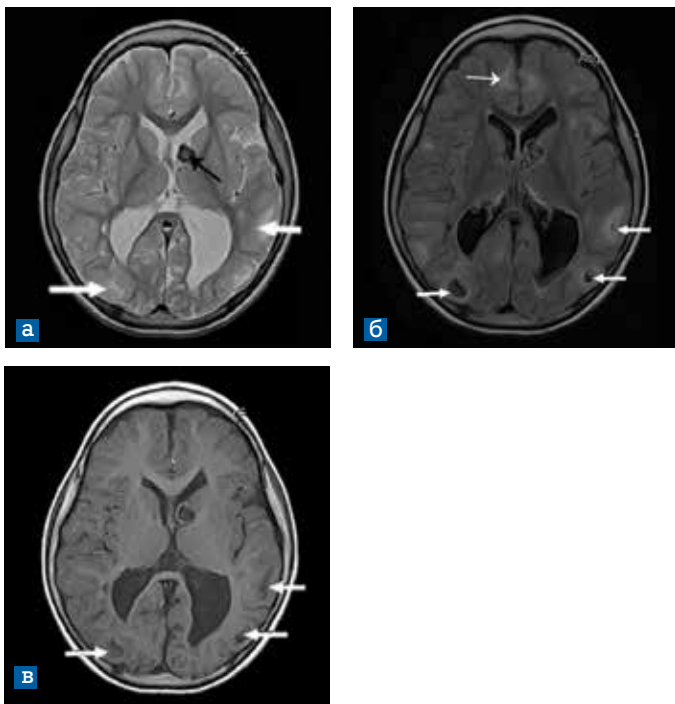


Рисунок 1. МРТ, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) Flair изображение; в) T1- взвешенное изображение. Туберы (белые стрелки) по конвекситальной и медиальной поверхности больших полушарий, гиперинтенсивные на T2ВИ, гипо- и гиперинтенсивные на FLAIR, гипо- и изоинтенсивные на T1ВИ. Гигантоклеточная астроцитома (черная стрелка).

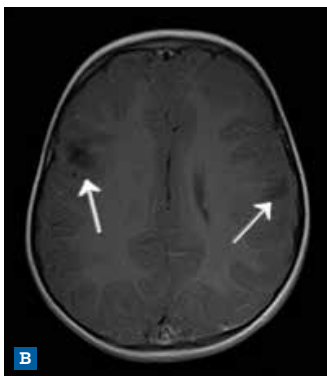
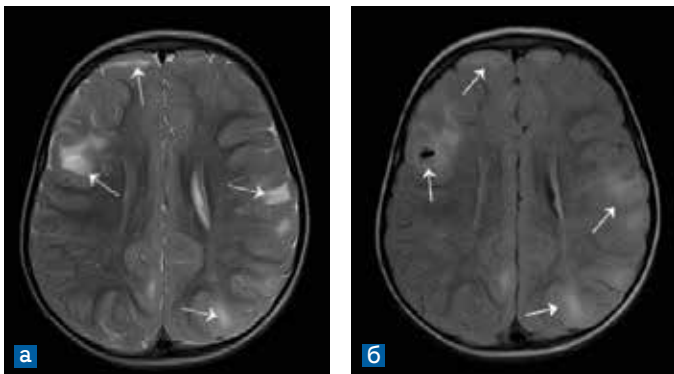


Рисунок 2. МРТ, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) Flair изображение; в) T1- взвешенное изображение. Туберы (белые стрелки) по конвексальной и медиальной поверхности больших полушарий, гиперинтенсивные на T2ВИ, гипо- и гиперинтенсивные на FLAIR, гипо- и изонинтенсивные на T1ВИ.



Рисунок 3. МРТ, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) Flair изображение. Трансмантальные туберы (стрелки).

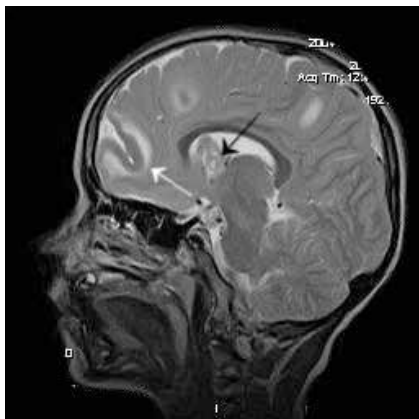


Рисунок 4. МРТ, сагиттальный срез. T2-взвешенное изображение. Тубер, расширяющий борозду (белая стрелка). Гигантоклеточная астроцитома (черная стрелка).

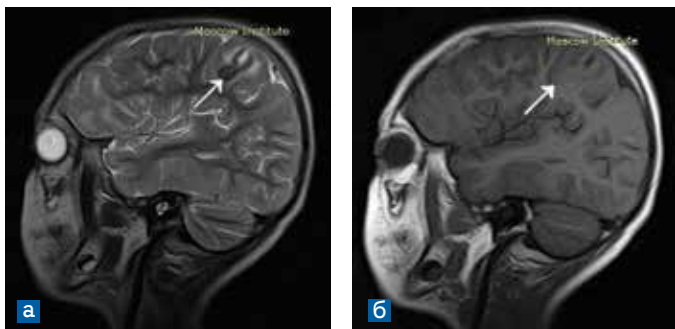


Рисунок 5. МРТ, сагиттальный срез. а) T2-взвешенное изображение; б) T1- взвешенное изображение. Обызвествленный тубер в теменной доле (стрелки).

В полушариях мозжечка туберы встречаются реже, приблизительно в 8-24% случаев. Они имеют клиновидную форму, пораженные извилины имеют втянутый контур¹⁰ (рис. 6).

С помощью МРТ туберы удастся выявить у плода, начиная 20-й недели гестации^{4,11} (рис. 7). Изображение корковых туберов у новорожденных отличается от изображения корковых туберов детей более старшего возраста, когда миелинизация белого вещества прибли-

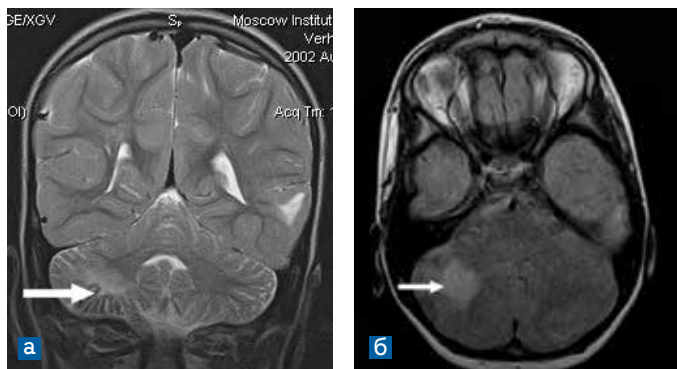


Рисунок 6. МРТ, аксиальные срезы. *а)* T2 взвешенное изображение; фронтальный срез; *б)* Flair изображение, аксиальный срез. Тубер в мозжечке (стрелки).

жается к взрослому состоянию. Они могут быть гиперинтенсивны на T1ВИ, на T2ВИ изоинтенсивны или гипоинтенсивны по отношению к белому веществу (рис. 8,9). По мере миелинизации на T1ВИ визуализация их снижается и приблизительно к 6 месяцам, когда интенсивность МР сигнала на T1ВИ, T2ВИ от коры и белого вещества сравнивается, их визуализация затруднена¹².

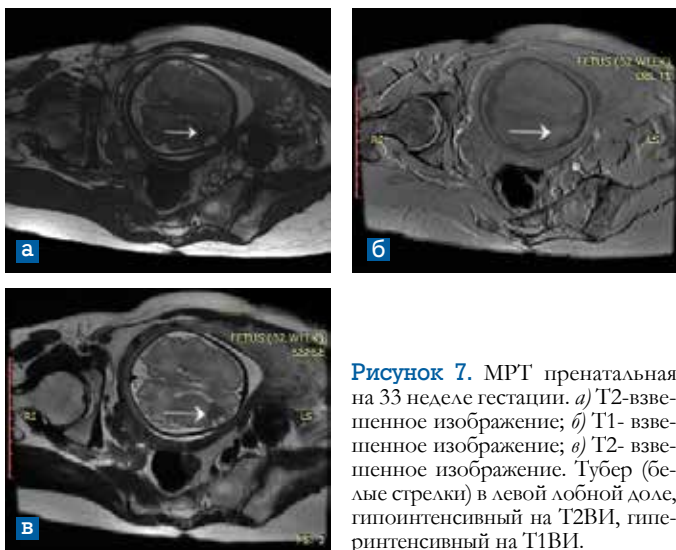


Рисунок 7. МРТ пренатальная на 33 неделе гестации. *а)* T2-взвешенное изображение; *б)* T1- взвешенное изображение; *в)* T2- взвешенное изображение. Тубер (белые стрелки) в левой лобной доле, гипоинтенсивный на T2ВИ, гиперинтенсивный на T1ВИ.

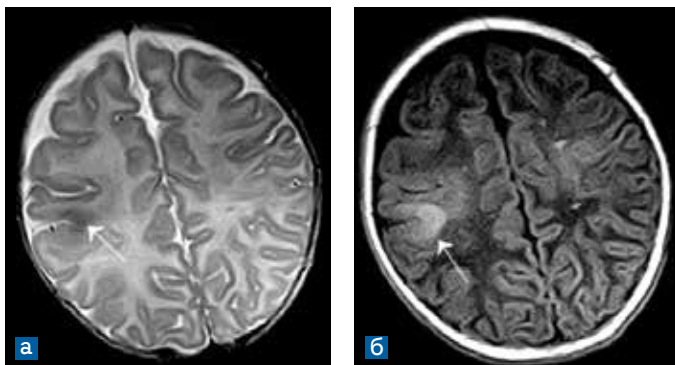


Рисунок 8. МРТ ребенка в возрасте 2-х месяцев, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) T1- взвешенное изображение. Тубер (стрелка) в правой лобной доле, гипоинтенсивный на T2ВИ, гиперинтенсивный на T1ВИ

В дальнейшем, туберы на изображениях приобретают вид, характерный для детей более старшего возраста и взрослых (рис. 10). При грубой кортикальной дисплазии в области туберов, обычно трансмантальных, пониженный МР сигнал на T2ВИ может сохраняться и после миелинизации (рис. 11).

Исследование пациентов с туберозным склерозом методом диффузионно-взвешенной МРТ показали структурную дезорганизацию вещества мозга¹³. Этот метод, чувствительный к микроскопическому движению молекул воды в тканях, дает информацию, которая

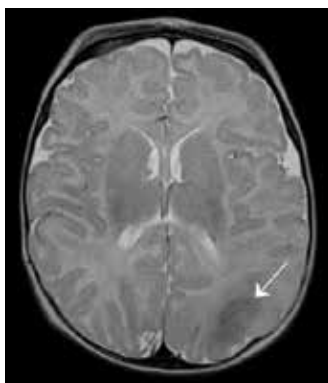


Рисунок 9. МРТ ребенка в возрасте 3-х месяцев, аксиальный срез. T2-взвешенное изображение. Гипоинтенсивный тубер (стрелка) в левой теменной доле

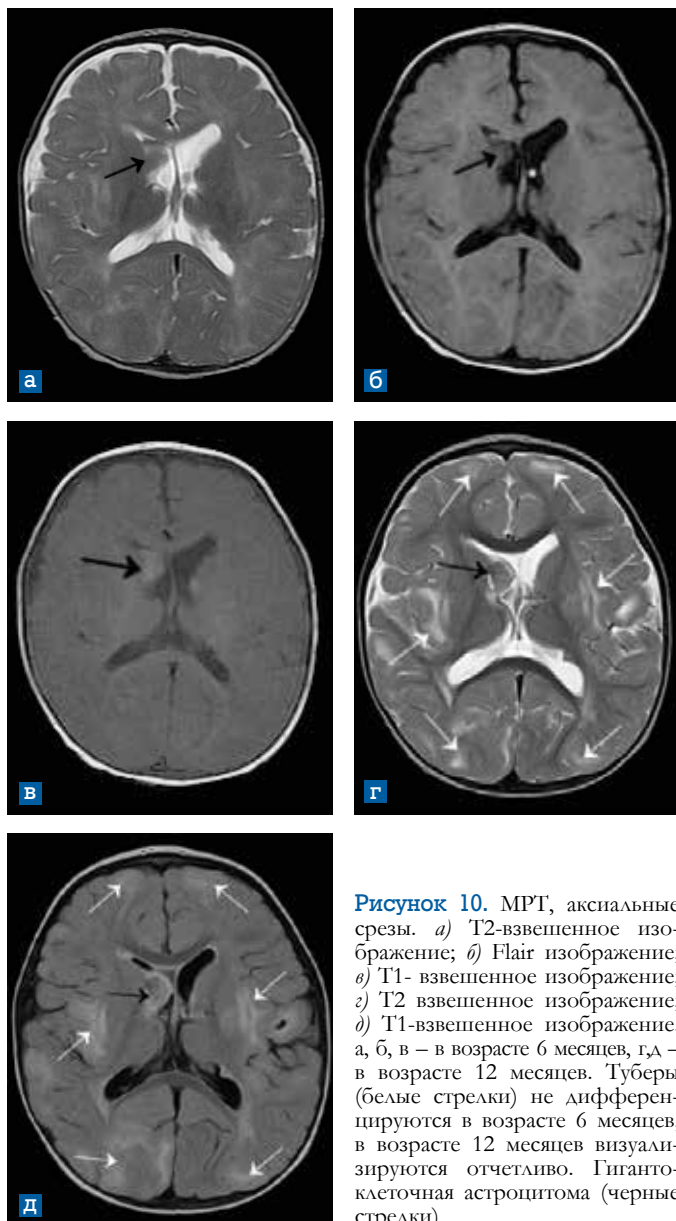


Рисунок 10. МРТ, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) Flair изображение; в) T1- взвешенное изображение; г) T2 взвешенное изображение; д) T1-взвешенное изображение. а, б, в – в возрасте 6 месяцев, г,д – в возрасте 12 месяцев. Туберы (белые стрелки) не дифференцируются в возрасте 6 месяцев, в возрасте 12 месяцев визуализируются отчетливо. Гигантоклеточная астроцитомы (черные стрелки)

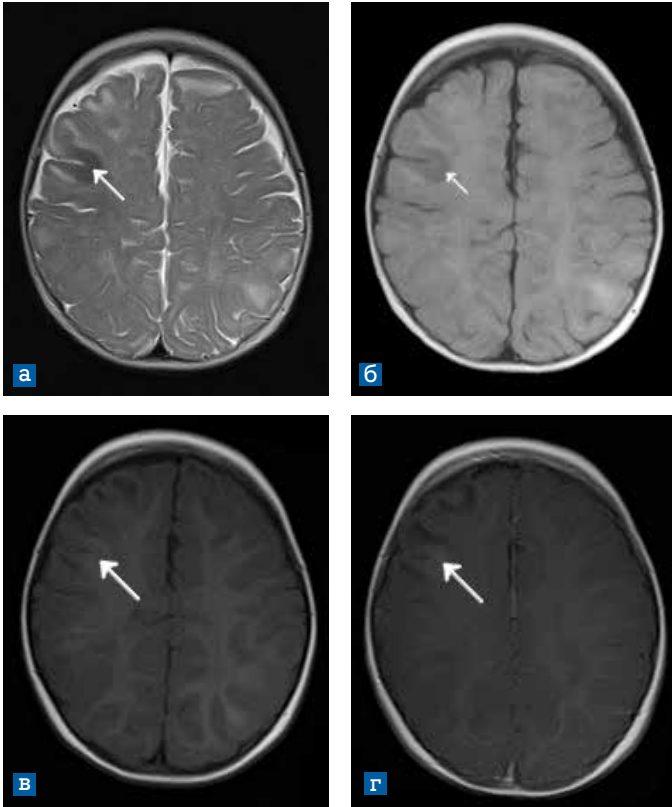


Рисунок 11. МРТ ребенка в возрасте 10-х месяцев, аксиальные срезы. а) T2-взвешенное изображение; б) FLAIR изображение; в) T1-взвешенное изображение, г) постконтрастное T1-взвешенное изображение. Гипоинтенсивный тубер (стрелка) на T2ВИ, FLAIR, изоинтенсивный на T1ВИ

не присутствует на анатомических T1ВИ и T2ВИ. Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет количественно оценить физиологические изменения диффузии воды, происходящие вследствие структурных изменений и не определяемые на анатомических изображениях. В исследовании P.G. Garcí и соавт.¹⁴ показано статистически значимое повышение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в супратенторальном белом веществе как в зоне очагов, так и вне. Griffiths P.D и соавт.¹⁵

определяли снижение коэффициента фракционной анизотропии (ФА) в веществе мозга возле очагов, что по видимому было следствием гипомиелинизации.

Накопление контрастного препарата в туберах наблюдается в 3-4% случаев¹⁶. В этих случаях требуется динамическое наблюдение атипичного тубера для исключения развития опухолевого процесса (рис. 12).

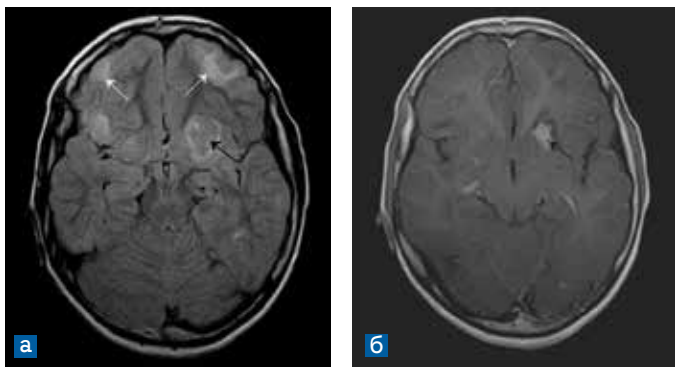


Рисунок 12. МРТ, аксиальные срезы. *а)* Flair изображение; *б)* постконтрастное T1-взвешенное изображение. Атипичный тубер, накапливающий контрастный препарат (черная стрелка)

При КТ туберы выглядят как зоны пониженной плотности в утолщенной извилине (рис. 13). С возрастом плотность их повышается и становится равной окружающей нормальной ткани мозга. В этих случаях туберы практически не дифференцируются. Дополнительную сложность для визуализации создает их конвекситальное расположение вблизи костей черепа. К 10 годам у части детей в туберах образуются петрификаты, тогда их можно выявить при КТ¹⁷. Если обызвествление проходит по борозде, КТ-картина сходна с таковой при болезни Штурге-Вебера¹⁸.

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о влиянии количества и положения туберов на клинические проявления заболевания. Важен другой диагностический аспект – эпилептогенность туберов. При КТ, МРТ невозможно дифференцировать эпилептогенные и неэпилептогенные туберы. Проводятся исследования

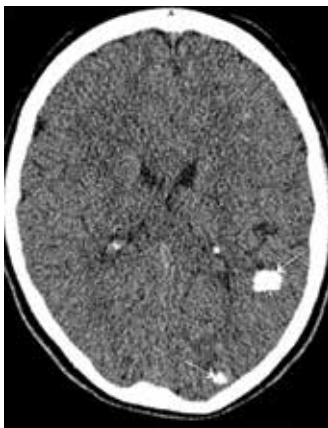


Рисунок 13. КТ, аксиальный срез. Кальцификаты в туберах (стрелки)

по выявлению epileptогенных тубероv методом ДВИ. Mühlebner A. et al⁵ показали, что в epileptогенных туберах значение коэффициента ИКД выше, а ФА ниже, чем в «молчащих» туберах. Для выявления epileptогенных тубероv используют радиоизотопные методы исследования: позитронную эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную КТ. Позитронная эмиссионная томография с фтордезосиглаукозой показала высокую точность в идентификации epileptогенных тубероv. Epileptогенными чаще оказываются туберы со сниженным метаболизмом глюкозы¹⁹. Другой путь выявления epileptогенных тубероv при позитронной эмиссионной томографии – использование в качестве радиофармпрепарата аналога триптофана – альфа-11С-метил-L-триптофан, который примерно в 2/3 случаев накапливается в epileptогенных туберах²⁰. При однофотонной эмиссионной КТ в качестве радиофармпрепарата используют препараты изотопа технеция Tc-99m (hexamethyl-propyleneamine oxime – Tc-99m HMPAO).

Наиболее информативно проведение исследования как можно раньше от начала парциального epileptического припадка (иктальная однофотонная эмиссионная КТ). Гиперактивация нейронов, расположенных в epileptогенной зоне во время формирования нейронного разряда, приводит к повышению кровотока

в этой зоне, что позволяет в 90-99% случаев выявить очаг гиперперфузии, соответствующий по локализации эпилептогенному очагу²¹. Проведение однофотонной эмиссионной КТ в ближайшее время после приступа (постиктальная однофотонная эмиссионная КТ) позволяет выявить очаги гиперперфузии головного мозга, соответствующие локализации эпилептогенного очага, только в 70-75% случаев²². В период между припадками (интериктальная однофотонная эмиссионная КТ) метод позволяет выявить очаги гипоперфузии, соответствующие локализации эпилептогенного очага, лишь в 30-40% случаев²³. Для регистрации эпилептогенных зон успешно применяется метод магнитоэнцефалографии. Эпилептогенный участок коры головного мозга характеризуется повышенным проведением электрических импульсов, вызывающих возмущения магнитного поля мозга. Регистрация этих процессов при магнитоэнцефалографии дает возможность выявить эпилептогенные очаги. Сопоставление результатов магнитоэнцефалографии с анатомическими изображениями, полученными при МРТ, позволяет построить исходные магнитные карты с точной локализацией эпилептогенных очагов²⁴.

Изредка встречаются единичные туберы. При отсутствии других проявлений туберозного склероза их следует дифференцировать с неопластическим процессом. В таких случаях полезно использование магнитно-резонансной спектроскопии. Протонный спектр туберов содержит слабо повышенный пик холина и несколько сниженный пик N-ацетиласпартата, тогда как в большинстве опухолей у детей пик холина значительно понижен, а N-ацетиласпартата – повышен²⁵.

Субэпендимальные узлы у больных туберозным склерозом встречаются в 95% случаев. Они имеют вид округлых узловых образований, обычно расположенных вдоль вентрикулярной поверхности хвостатых ядер, чаще на пластинке таламостриальной борозды непосредственно за отверстием Монро, на стенках лобных,

височных рогов, реже в третьем и четвертом желудочках. Субэпендимальные узлы крайне редко бывают единичными. Форма субэпендимальных узлов обычно округлая или вытянутая²⁶, размеры могут достигать 15 мм. Гистологический анализ показывает, что субэпендимальные узлы состоят из гигантских клеток и включают множество сосудистых элементов.

Существует определенная динамика изменений субэпендимальных узлов с возрастом больных.

У новорожденных субэпендимальные узлы редко бывают кальцифицированными. По мере роста ребенка наблюдается их постепенное обызвествление. Следует отметить, что кальцинаты в головном мозге выявляются при многих других заболеваниях. Основные этиологические факторы кальцификации представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Инфратенториальные поражения (< 30 % больных)

- Отложение кальция в мозжечке в виде прямой или извитой линии по ходу борозды
- Кальцинаты в белом веществе мозжечка
- Агенезия/гипоплазия червя или полушария мозжечка
- Увеличение одного из полушарий мозжечка
- Туберы ствола мозга и субэпендимальные узлы 4-го желудочка мозга

Обызвествленные узлы в стенках боковых желудочков хорошо визуализируются при КТ (рис.14).

При МРТ хорошо выявляются крупные узлы, поскольку они деформируют стенку желудочка. На T1ВИ субэпендимальные узлы обычно изо- или гиперинтенсивны по отношению к белому веществу, на T2ВИ – гипоинтенсивны, на FLAIR- изображениях – гиперинтенсивны, а в случае обызвествления – гипоинтенсивны

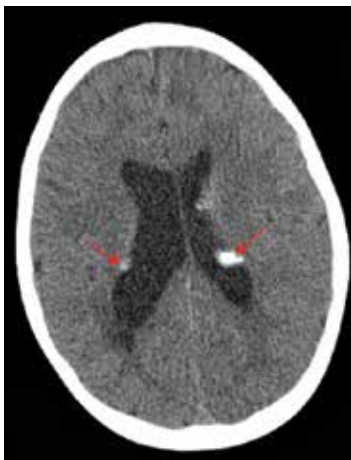


Рисунок 14. КТ, аксиальные срезы. Кальцификаты в субэпендимальных узлах (стрелки)

в центре (рис. 15, 16). После внутривенного введения контрастного препарата некоторые узлы контрастируются частично или полностью. Клинического значения способность их к контрастированию не имеет^{25,27}. У новорожденных субэпендимальные узлы визуализируются при УЗИ, однако могут быть трудности при дифференцировании их с геморрагией или гетеротопией²⁵. Наличие субэпендимальных узлов важно для дифференциальной диагностики туберозного склероза. Считается, что если при КТ или МРТ определяется более одного субэпендимального узла или эти узлы сочетаются с изменениями в области отверстия Монро, то диагноз туберозного склероза не вызывает сомнений. Если же наличие субэпендимальных узлов не доказано, диагноз сомнителен даже при наличии кортикальных очагов, которые могут иметь место при последствиях цитомегаловирусной инфекции или токсоплазмоза²⁵.

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) встречается у каждого пятого пациента с туберозным склерозом²⁷⁻²⁹. Эта опухоль обычно располагается на стенках боковых желудочков возле отверстий Монро, изредка – в других местах по эпендимальной поверхности. Рост опухоли неравномерный. Она мо-

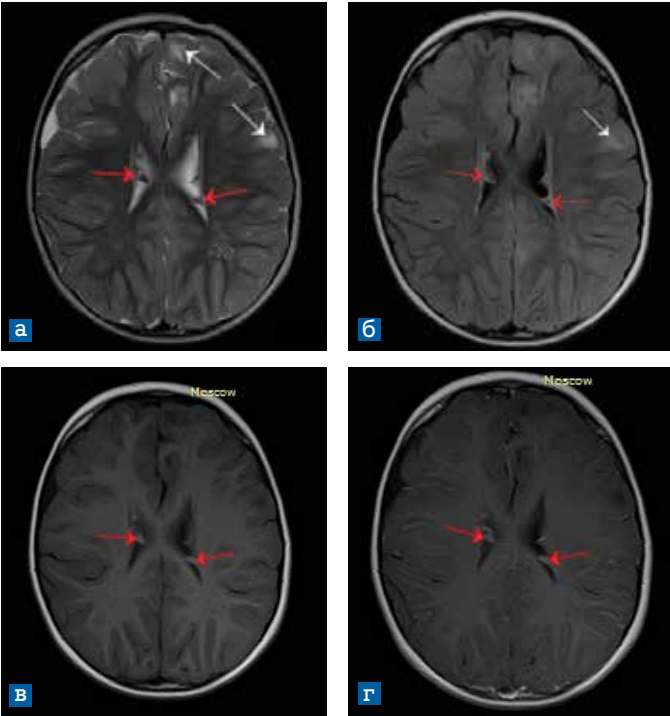


Рисунок 15. МРТ, аксиальные срезы. *а)* T2 взвешенное изображение; *б)* FLAIR изображение; *в)* T1-взвешенное изображение; *г)* постконтрастное T1-взвешенное изображение. Субэпендимальные узлы (красные стрелки). Туберы (белые стрелки)

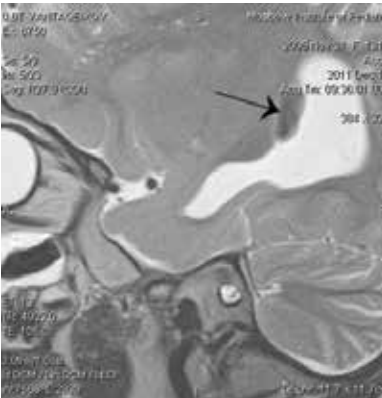


Рисунок 16. МРТ, сагиттальный срез. T2-взвешенное изображение. Субэпендимальный узел на стенке бокового желудочка в области треугольника (стрелка)

жет долго сохранять свои размеры, затем начать расти в полость желудочка, обтурируя межжелудочковое отверстие и приводя к окклюзионной гидроцефалии. Чаще всего она визуализируется у пациентов 11-13 лет. Опухоль развивается из астроцитов субэпендимальной зоны и построена из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрически расположенным ядром²⁸. Дифференцирование между гигантоклеточной астроцитомой и субэпендимальной гамартомой невозможно по нейровизуализационным КТ- и МРТ- характеристикам. Гигантоклеточные астроцитомы диагностируются по росту опухоли при повторных исследованиях. В настоящее время считается, что узлы размерами более 5 мм, расположенные возле отверстий Монро, накапливающие контрастный препарат, следует рассматривать как потенциальные опухоли, требующие динамического наблюдения.

При КТ и МРТ гигантоклеточные астроцитомы имеют неоднородную структуру, четкие бугристые контуры, в их структуре часто визуализируются кисты, петрификаты (рис. 17-24). Контрастирование опухолевой ткани неравномерное. Обычно опухоль имеет тенденцию к росту в полость желудочка, однако иногда она инфильтрирует паренхиму мозга. В этих случаях при МРТ на T2ВИ выявляется диффузное повышение МРТ-сигнала в прилежащем веществе мозга. Редко гигантоклеточная астроцитомы могут возникнуть при отсутствии других



Рисунок 17. КТ, аксиальный срез. Петрификаты в гигантоклеточной астроцитоме (черная стрелка). Массивный петрификат в белом веществе (белая стрелка)

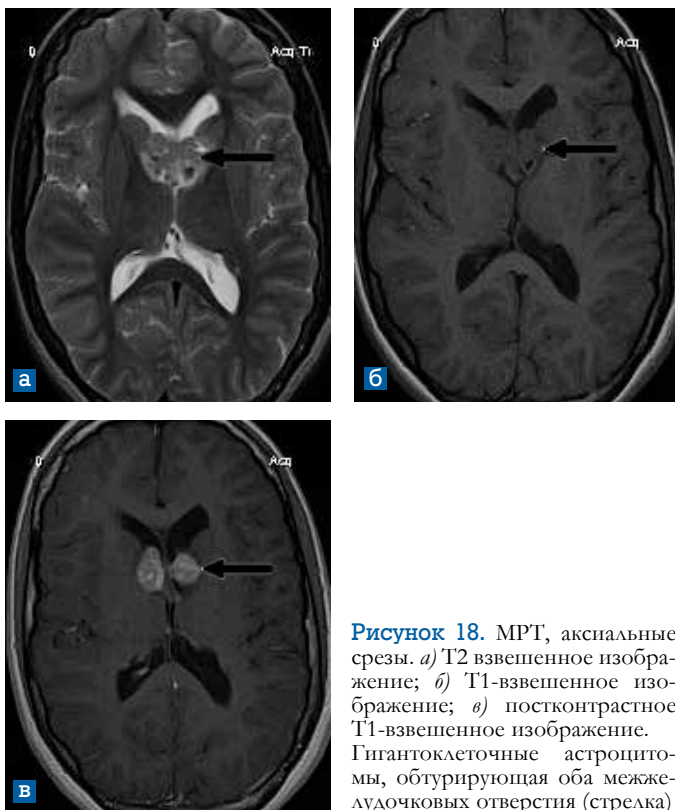


Рисунок 18. МРТ, аксиальные срезы. а) T2 взвешенное изображение; б) T1-взвешенное изображение; в) постконтрастное T1-взвешенное изображение. Гигантоклеточные астроцитомы, обтурирующая оба межжелудочковых отверстия (стрелка)

проявлений туберозного склероза. Дифференциальный диагноз в таких случаях следует проводить с хориоидпапилломой, астроцитомой прозрачной перегородки, герминомой, субэпендимомой, нейроцитомой³⁰. Учитывая тот факт, что при туберозном склерозе гигантоклеточные астроцитомы наблюдаются относительно часто, больным детям рекомендуется динамическое проведение нейрорадиологических исследований не реже 1 раза в 2-3 года. В тех случаях, когда появляются тревожные клинические симптомы необходимо экстренное проведение нейрорадиологических исследований.

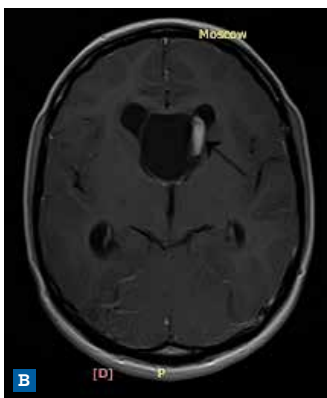
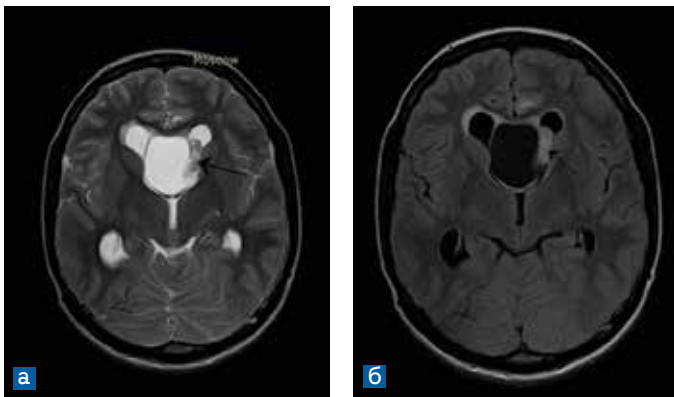


Рисунок 19. МРТ, аксиальные срезы. *а)* T2 взвешенное изображение; *б)* FLAIR изображение ; *в)* T1-взвешенное изображение после в/в введения контрастного препарата. Гигантоклеточная астроцитома с массивным кистозным компонентом (стрелка)

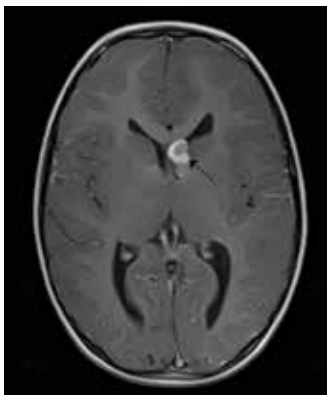


Рисунок 20. МРТ, аксиальный срез. Постконтрастное T1-взвешенное изображение. Гигантоклеточная астроцитома в левом боковом желудочке (стрелка)

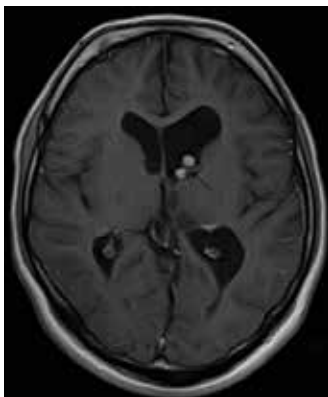


Рисунок 21. МРТ, аксиальный срез. Постконтрастное T1-взвешенное изображение. Гигантоклеточная астроцитома, состоящая из двух узлов, в левом боковом желудочке (стрелка)

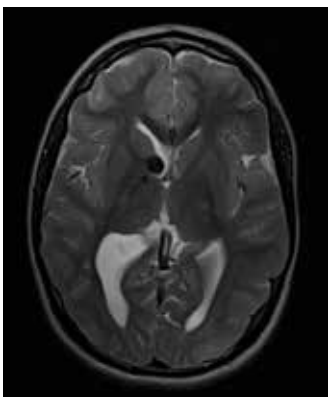


Рисунок 22. МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез. Обызвествленная гигантоклеточная астроцитома в правом боковом желудочке (стрелка)

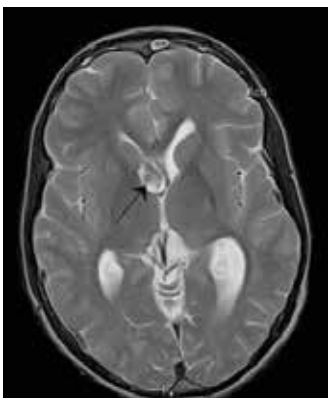


Рисунок 23. МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез. Гигантоклеточная астроцитома в правом боковом желудочке (стрелка)

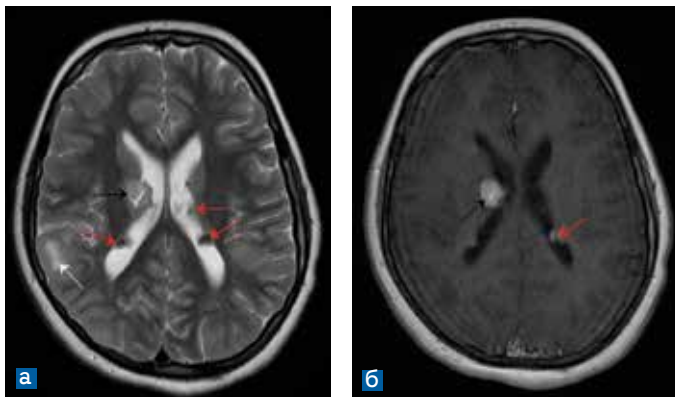


Рисунок 24. а) T2 взвешенное изображение; б) Постконтрастное T1-взвешенное изображение. Атипично расположенная гигантоклеточная астроцитома в теле правого бокового желудочка (черная стрелка). Субэпендимальные узлы (красные стрелки)

Поражение белого вещества головного мозга при туберозном склерозе представляет собой очаги скопления клеток без четкой формы, располагающихся вдоль линий, соединяющих эпендиму стенок желудочков и туберы. Эти линии соответствуют нормальным миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза. Так же, как и корковые туберы, они включают гигантские аномальные нейроны и диспластические глиальные клетки, гипомиелинизированные волокна³¹. По своей форме миграционные тракты могут быть прямолинейными, криволинейными или клиновидными. В мозжечке они имеют вид радиальных полос.

Очаги в белом веществе выявляются у пациентов с туберозным склерозом с момента рождения. Нейровизуализационная картина миграционных трактов подобна туберам. При МРТ очаги в белом веществе имеют такие же характеристики МРТ-сигнала, как и туберы (рис. 25-28). У более взрослых пациентов они не всегда визуализируются на T1ВИ. На T2ВИ, FLAIR они выглядят как области высокой интенсивности сигнала.

У ряда пациентов в белом веществе выявляются ликворные кисты, чаще они присутствуют перивент-

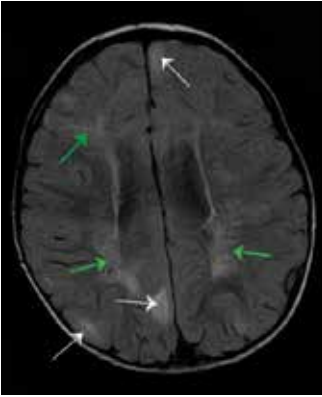


Рисунок 25. МРТ, аксиальный срез. Flair изображение. Гиперинтенсивные очаги в белом веществе (зеленые стрелки) в перивентрикулярном белом веществе, по ходу миграционных путей. Туберы (белые стрелки)

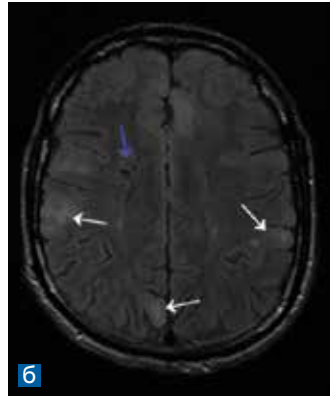
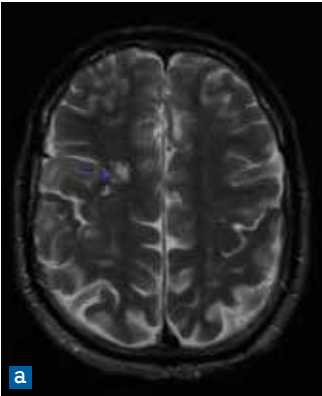


Рисунок 26. МРТ, аксиальные срезы. а) T2 взвешенное изображение; б) Flair изображение. в) T1-взвешенное изображение. Киста в перивентрикулярном белом веществе (синяя стрелка). Туберы (белые стрелки)

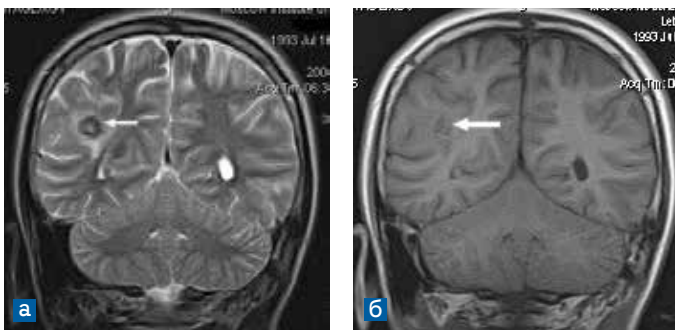


Рисунок 27. МРТ, фронтальные срезы. *а)* T2 взвешенное изображение; *б)* T1-взвешенное изображение. Петрификат в белом веществе (стрелка)

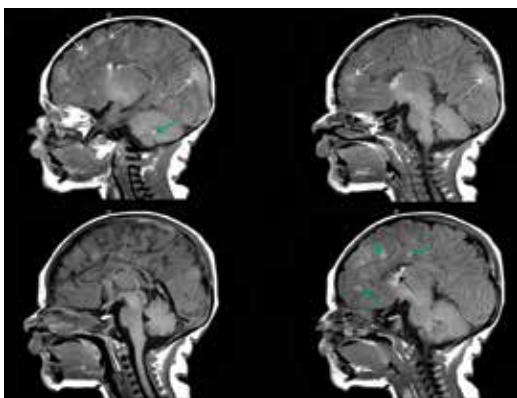


Рисунок 28. МРТ ребенка в возрасте 2х месяцев, сагиттальные срезы. T1-взвешенные изображения. Гиперинтенсивные очаги в белом веществе (зеленые стрелки). Гигантоклеточная астроцитома (черная стрелка). Туберы (белые стрелки)

трикулярно, но могут быть практически везде. Их клиническое значение неясно. МРТ-сигнал обызвествленных узлов может быть понижен или повышен на T1ВИ, что зависит от характеристик кристаллов кальция. У новорожденных очаги в белом веществе, как и туберы, имеют короткие T1- и T2-время релаксации, и лучше визуализируются на T1ВИ. В некоторых очагах может накапливаться контрастный препарат. При КТ очаги имеют пониженную плотность (рис. 29).

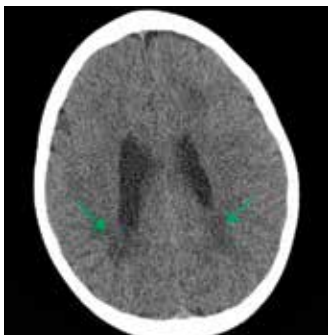


Рисунок 29. КТ, аксиальный срез. Гиподенсные очаги в перивентрикулярном белом веществе (стрелки)

С возрастом они могут обызвествляться. Частично обызвествленные узлы имеют смешанную плотность. При диффузионно-взвешенной томографии в белом веществе наблюдается повышение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и снижение коэффициента фракционной анизотропии (ФА). В неизмененном на Т1ВИ, Т2ВИ белом веществе также находят снижение коэффициента ФА, что является признаком структурной дезорганизации белого вещества по всему объему мозга²⁰.

Литература

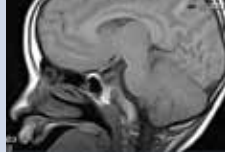
1. Houser O.W., Gomez M.R. CT and MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *J. Dermatol.* 1992;19:904-908.
2. Christophe C., Sekhara T., Rypens F. et al. MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex. *Brain & Development.* 2000;22:487-493.
3. DiMario F.J. Brain abnormalities in Tuberous Sclerosis Complex. *J. Child Neurol.* 2004;19(9):650-657.
4. Crino P.B., Mehta R., Vinters H.V. Pathogenesis of TSC in the brain. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics.* Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittemore, E.A. Thiele. Wiley-Blackwell. 2010:161-185.
5. Mühlebner A., Schepingen J., Hulshof H.M. Novel Histopathological Patterns in Cortical Tubers of Epilepsy Surgery Patients with Tuberous Sclerosis Complex, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0157396 June 13, 2016
6. DiPaolo D., Zimmerman R.A. Solitary cortical tubers. *Am. J. Neuroradiol.* 1995;16:1360-1364.
7. Christophe C., Bartholome J., Blum D. et al. Neonatal tuberous sclerosis. US, CT, and MR diagnosis of brain and cardiac lesions. *Pediatr. Radiol.* 1989;19:446-448.

8. Girard N., Zimmerman RA., Schnur R.E. et al. Magnetization transfer in investigation of patients with tuberous sclerosis. *Neuroradiology*. 1997;39:523-528.
9. Gallagher A., Grant E. P., Madan N. et al. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. *J Neurol*. 2010 August; 257(8): 1373-1381.
10. Henkelman M.A., Watts J.J., Kucharczyk W. High signal intensity in MR images of calcified brain tissue. *Radiology*. 1991;179:206.
11. Vaughn J., Hagiwara M., Katz J et al. MRI Characterization and Longitudinal Study of Focal Cerebellar Lesions in a Young Tuberous Sclerosis Cohort *AJNR Am J Neuroradiol* 34:655-59 Mar 2013
12. Baron Y., Barkovich A.J. MR Imaging of Tuberous Sclerosis in Neonates and Young Infants *AJNR Am J Neuroradiol* 20:907-916, May 1999.
13. Peters J.M., Taquet M. Diffusion tensor imaging and related techniques in tuberous sclerosis complex: review and future directions. *Future Neurol*. 2013 September; 8(5): 583-597. doi:10.2217/fnl.13.37.
14. Garaci F.G., Floris R., Bozza A. E. et al. Increased brain apparent diffusion coefficient in tuberous sclerosis. *Radiology*. 2004;232:461-465
15. Griffiths P.D., Bolton P., Verity C. White matter abnormalities in tuberous sclerosis complex. *Acta Radiol*. 1998;39:482-486.
16. Braffman B.H., Bilaniuk L.T., Naidich T.P. et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology*. 1992;183:227-238.
17. Altman N.R., Purser R.K., Post M.J.D. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. *Radiology*. 1988;167:527-532.
18. Wilms G., van Wijck E., Demaerel P.H. et al. Gyriiform calcifications in tuberous sclerosis simulating the appearance of Sturge-Weber disease. *Am. J. Neurol*. 1992;13:295-297.
19. Sood S., Chugani H.T. Functional neuroimaging in preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv. Syst*. 2006;22:810-820.
20. Chandra P.S., Salamon N., Huang J., et al. FDGPET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with tuberous sclerosis complex: preliminary report. *Epilepsia*. 2006;47:1543-1549.
21. Harvey A.X., Hopkins I.J., Bodie J.M. et al. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99mTc-HMPAO SPECT. *Neurology*. 1993;43:1966-1980.
22. Newton J.M.R., Berkovic S.R., Austin M.C. et al. SPECT in the localization of extratemporal and temporal seizure foci. *Neurol. Neurosurg. Psych*. 1995;59:26-30.
23. Rowe C.C., Berkovic S.F., Austin M.C. et al. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology*. 1991;41:1096-1103.
24. Makela J.P., Forss N., Jaaskelainen J. et al. Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59:493-511.
25. Barkovich A. The Phakomatoses. In: *Pediatric Neuroimaging*, 3rd edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000:277-319.26.
26. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of Tuberous Sclerosis complex. *J. Child Neurol*. 2004;19(9):643-649.

27. Martin N., Debussche C., De Broucker T. et al. Gadolinium-DTPA enhanced MR imaging in tuberous sclerosis. *Neuroradiology*. 1990;31:492-497.
27. Tsuchida T., Kamata K., Kwamata M. et al. Brain tumors in tuberous sclerosis. *Childs Brain*. 1981;8:271-283.
28. Morimoto K., Mogami H. Sequential study of subependyma ant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *J. Neurosurg*. 1986; 65:874-877.
29. Cuccia V., Zuccaro G., Sosa F. et al. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv. Syst*. 2003;19:232-243.
30. Корниенко В.Н., Пронин И.Я. Диагностическая нейрорадиология. М.: Изд-во «Андреева Т.М.», 2006.
31. Bender BL, YunisE.J. The pathology of tuberous sclerosis. *Pathol. Ann*. 1982;17:339-382.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ

М.Ю. ДОРОФЕЕВА, Е.Д. БЕЛОУСОВА,
З.К. ГОРЧХАНОВА



7 глава

Эпилепсия является одним из наиболее значимых симптомов туберозного склероза и наблюдаются у 75-90% больных в течение их жизни. Эпилептические приступы могут манифестировать в любом возрасте, но у большинства пациентов (63%) приступы развиваются на первом году жизни. Самый типичный возраст начала приступов при туберозном склерозе – 3-5 месяцев. У 5-6% пациентов приступы начинаются еще в неонатальном периоде¹. Но даже у взрослых есть риск развития приступов (12%). Инфантильные спазмы являются одним из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при туберозном склерозе на первом году жизни (встречаются у 20-30% детей). Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. После первого приступа, эпилепсия развивается в 100 % случаев^{2,3}. У 54% пациентов регистрируются самые разные типы приступов – простые и сложные фокальные, вторично-генерализованные и др.

Иммуногистохимические и молекулярные исследования показывают, что нейронные популяции кортикальных туберов играют существенную роль в эпилептогенезе и участвуют в развитии фокальных приступов через высвобождение в расположенную рядом ткань мозга нейромедиаторов или нейромодуляторов⁴. При туберозном склерозе приступы имеют фокальное или мультифокальное происхождение. Они топографически связаны с эпилептиформными очагами на электроэнцефалограмме и структурными изменениями головного мозга, выявленными при проведении магниторезонансной томографии, что демонстрирует доминирующую роль кортикальных туберов, как эпилептоген-

ных очагов. Миграционные тракты в белом веществе головного мозга и участки фокальных корковых дисплазий также являются источниками эпилептиформной активности при туберозном склерозе. Туберы образуются в эмбриогенезе и характеризуются отсутствием шестислойной структуры коры. Они состоят из больших, атипичных, дезорганизованных нейронов и глиальных клеток. Число и размер туберов (соотношение общего объема туберов к объему головного мозга) коррелируют со степенью выраженности когнитивных нарушений⁵. Туберы с признаками кистозной трансформации считаются наиболее эпилептогенными⁶.

Эпилептические приступы резистентны к противосудорожной терапии у трети больных ТС. У пациентов с туберозным склерозом наличие эпилептических приступов тесным образом связано с нарушениями психоречевого развития и поведения ребенка. Когнитивные нарушения ассоциированы с наличием в анамнезе инфантильных спазмов, других рефрактерных приступов, с числом и объемом туберов. С эпилепсией связаны и агрессивное поведение, аутизм, трудности обучения и др.⁷. В популяционных исследованиях у пациентов с ранним началом эпилепсии, фармакорезистентность отмечалась в 55% случаев, интеллектуальные нарушения – в 80% случаев, аутизм – в 30% случаев⁸.

P. Curatolo и соавт.⁹ отмечено, что среди факторов, определяющих резистентность к противосудорожной терапии, наибольшее значение имеют: дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, наличие нескольких очагов и/или появление новых очагов эпилептиформной активности и эффекта вторичной билатеральной синхронизации при электроэнцефалографическом исследовании. К предикторам благоприятного прогноза течения эпилепсии относятся: дебют судорог после 2 летнего возраста, отсутствие полиморфизма и низкая частота приступов, симметричные изолированные инфантильные спазмы, хорошая реакция на терапию.

Риск и степень умственной отсталости менее выражены, если эпилепсия дебютирует с инфантильных спазмов, отсутствуют асимметричные эпилептические спазмы и фокальные приступы, нет мультифокальной эпилептиформной активности на ЭЭГ.

У 45% детей с анамнезом инфантильных спазмов развивается аутизм. 30% больных туберозным склерозом имеют глубокую умственную отсталость. Коэффициент интеллектуальности остальных 70% индивидуумов с туберозным склерозом колеблется в пределах 40-130 единиц. Средний уровень интеллекта – соответствует 93¹⁰. Когнитивные нарушения отмечаются только у пациентов с эпилепсией. У всех больных с глубокой степенью умственной отсталости, инфантильные спазмы дебютировали в первые месяцы жизни и плохо реагировали на противосудорожную терапию¹¹⁻¹³. Многими авторами отмечается, что раннее начало лечения эпилепсии приводит к более благоприятному течению болезни и лучшему интеллектуальному развитию¹⁴⁻¹⁸. Ранний и полный ответ на лечение и короткая продолжительность гипсаритмии являются прогностически благоприятными характеристиками течения эпилепсии при туберозном склерозе¹⁹.

Рабдомиомы сердца и корковые туберы являются первыми симптомами туберозного склероза, которые могут быть выявлены даже пренатально⁹. Введение в повседневную практику ЭХО-КГ плода и доступность проведения магнито-резонансного исследования плода у женщин, в семьях которых имеются случаи туберозного склероза (рабдомиомы сердца выявляются с 20 недели гестации, корковые туберы выявляются с 22 недель гестации), позволяет рано диагностировать заболевание и вести наблюдение за этими детьми.

Проведение динамических ЭЭГ исследований, позволяет вовремя выявлять появление эпилептиформной активности и начинать превентивную противосудорожную терапию до дебюта судорог, что приводит к снижению риска развития эпилепсии и умственной

отсталости у этих детей. Рекомендуется продолжать наблюдение за детьми и проводить противосудорожную терапию до возраста не менее, чем 24 месяца. Многие исследователи указывают на тот факт, что, чем дольше длятся эпилептические приступы с момента их возникновения, тем выше риск умственной отсталости^{10,13}. Z.R. Primes и соавт. (2006) отмечают, что наличие гипсаритмии на ЭЭГ в течение 3-х недель, увеличивает риск развития умственной отсталости у детей с эпилепсией²⁰. H. Philippi и соавт. (2008) в ретроспективном исследовании показали, что появлению гипсаритмии предшествует постепенное ухудшение ЭЭГ в течение 3-6 недель²¹. Этот момент, когда появляется «предгипсаритмический» феномен, они назвали «точкой невозврата». У всех детей, которые, достигнув этой точки, не получали противосудорожную терапию, в дальнейшем развивался синдром Веста и умственная отсталость. Авторы отмечают, что дебют инфантильных спазмов следует за появлением гипсаритмии на ЭЭГ максимально через 26 дней. Из этого следует, что даже если противосудорожная терапия начинается в день дебюта инфантильных спазмов, от «точки невозврата», с момента которой начинается процесс снижения интеллекта, проходит 3-10 недель. J.P. Osborne и F.J.K. O'Callaghan (2003), S. Jozwiak и соавт. (2011) показали в своих исследованиях, что превентивное начало противосудорожной терапии снижает риск развития резистентности к препаратам и способствует сохранению интеллекта у детей^{13,22}.

Следуя этим рекомендациям, при наблюдении за детьми первого года жизни с диагностированным туберозным склерозом или выявленными пренатально множественными рабдомиомами сердца еще до начала эпилептических приступов, с целью их предотвращения, мы ежемесячно проводим 2-х часовой видео ЭЭГ-мониторинг во время сна и бодрствования, для своевременного выявления сформировавшегося фокуса эпилептиформной активности. На втором году жизни, ЭЭГ исследование проводится каждые 2-3 месяца.

Если на ЭЭГ регистрируются эпилептиформные разряды (фокальная, реже мультифокальная активность), мы назначаем превентивную противосудорожную терапию. В качестве препарата первой очереди выбора, в терапию следует вводить вигабатрин, но, поскольку препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, приходится иногда начинать превентивную терапию с препаратов вальпроевой кислоты, что, к сожалению, менее эффективно.

Многими авторами указывается на наибольший противосудорожный эффект при применении вигабатрина у детей с симптоматической эпилепсией, вызванной кортикальной дисплазией и туберозным склерозом^{14,15,23-27}. Высокая эффективность вигабатрина при туберозном склерозе подтверждает, что эпилептогенез при данном заболевании, связан с повреждением ГАМК-эргической передачи. Однако, механизм, лежащий в основе этого процесса, остается по большей части неизвестным^{24,28-31}.

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

Возможные нежелательные явления при приеме вигабатрина возникают у 13% детей. Обычно нежелательные явления имеют легкую степень выраженности и постепенно исчезают в течение недели. Беспокойство, возбуждение и бессонница возникают вначале 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 увеличением дозы^{18,32}.

Риск развития дефектов полей зрения у детей первого года жизни низкий. Концентрическое сужение полей зрения, нарушение периферического зрения отмечались у 3% детей в возрасте до 2-х лет. Дефект зрения развивался при длительности приема препарата свыше 6 месяцев. У 25-100% пациентов после отмены препарата зрение восстанавливалось^{10,19,33}. Отмечено, что восстановление функции зрения у детей более полное, чем у взрослых³⁴⁻³⁶. При катamnестическом исследовании школьников, которые принимали вигабатрин для лечения инфантильных спазмов различной этиологии, периферическое сужение полей зрения было выявлено у 34% детей, что указывает на необходимость оценки полей зрения в динамике³⁷. Для отслеживания возможных осложнений во время приема вигабатрина, рекомендуется 1 раз в 6 месяцев проводить контрольные исследования: электроретинографию, электроокулографию или мультифокальную электроретинографию^{19,26,35,36}.

Вигабатрин – противосудорожный препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей. Ранняя терапия фокальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) вигабатрином предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей^{10,18,19,32}. Вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе. Он обладает высокой эффективностью – спазмы прекращаются у 90% пациентов, возможно, не только за счет противосудорожного эффекта препарата, но отчасти из-за того, что он обладает и тормозящим эффек-

том той самой m-TOR активации, которая имеет место при туберозном склерозе^{32,38}.

J.P. Osborne и F.J.K. O'Callaghan (2003) рекомендуют следующую схему терапии инфантильных спазмов: в первый день – 50 мг/кг/сутки, 2-4 дни – 100 мг/кг/сутки; пятый день и далее – 150 мг/кг/сутки. Возможно повышение дозы до 200 мг/кг/сутки. Прием препарата через каждые 12 часов. Минимальная продолжительность лечения эффективной дозой – 4 месяца (непрерывное лечение в течение 1 года не приводит к развитию концентрического сужения полей зрения)²².

Эффективные суточные дозы вигабатрина сугубо индивидуальны и колеблются от 18 до 200 мг/кг веса в сутки. С начала терапии до прекращения спазмов, как правило, проходит от 12 до 35 дней. При отсутствии эффекта через 2 недели на фоне терапии максимальной допустимой дозой препарата, рекомендуется перевод пациента на гормональную терапию³⁹.

Существуют разночтения по оптимальной продолжительности лечения вигабатрином. Предполагается, что вигабатрин может быть отменен, если приступы отсутствуют в течение 6 месяцев, но некоторые авторы пишут о том, что такая ранняя отмена приводит к рецидивам спазмов⁴⁰. В нашей практике мы неоднократно сталкивались с рецидивом приступов (не только спазмов, но и фокальных) при попытке отмены вигабатрина, поэтому, к сожалению, иногда пациенты вынуждены принимать его в течение нескольких лет.

Вторая очередь выбора для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе принадлежит гормональным препаратам – кортикостероидам. 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 единиц/м²/в сутки

для кортикотропина или 2 мг/кг/сутки для преднизона в течение 2-х недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 1-3 месяцев при хорошем ответе на лечение в начальном периоде³². Если в начальном периоде терапии ответа на лечение нет, доза кортикостероидов снижается быстро. С.Chiron и соавт. (1997) сообщают о купировании инфантильных спазмов у некоторых детей преднизоном, при отсутствии эффекта от введения кортикотропина и, наоборот, так что эти препараты не должны рассматриваться как равнозначные⁴¹. Кортикостероиды следует с осторожностью применять у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей. До сих пор остается нерешенным вопрос: как долго лечить детей гормональными препаратами, чтобы не вызвать осложнений терапии и избежать возобновления приступов¹⁹.

При недостаточной эффективности монотерапии инфантильных спазмов вигабатрином, вторым препаратом могут вводиться препараты вальпроевой кислоты или топирамат. Бензодиазепины, такие как нитразепам или клоназепам, могут быть эффективными в случае политерапии или вводиться в терапию, как препараты «отчаяния».

Клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности противосудорожных препаратов для лечения фокальных приступов при туберозном склерозе – единичны. Если эпилепсия возникает не в младенческом возрасте, а позже, то ее лечение проводится по общим правилам лечения эпилепсии. При неэффективности монотерапии пациентов рекомендуется переводить на комбинированную терапию противосудорожными препаратами с потенциально синергичным действием. Например, глутаматэргические препараты ламотриджин или топирамат, могут совмещаться с ГАМК-эргическими препаратами – вальпроатами или вигабатрином⁴².

Топирамат в качестве дополнительной терапии при фармакорезистентной эпилепсии применяется у боль-

ных туберозным склерозом в дозе 10-20 мг/кг/сутки и приводит к снижению частоты приступов более чем на 50%, у половины пациентов. Тем не менее, топирамат, зонизамид и ацетазоламид являются ингибиторами карбоангидразы и могут агравировать существующий интеллектуальный дефект. Следует избегать назначения этих препаратов пациентам с поликистозной болезнью почек, так как развитие почечнокаменной болезни может привести к выраженному ухудшению функции почек.

У пациентов с частыми приступами, леветирацетам имеет преимущество перед ламотриджином, так как может титроваться быстрее, и концентрация в плазме крови не зависит от других уже применяемых противосудорожных препаратов. Из-за возможного быстрого развития вторичной билатеральной синхронизации, вследствие многоочагового поражения головного мозга, карбамазепин и окскарбазепин у больных с туберозным склерозом, следует применять с осторожностью.

Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных туберозным склерозом с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно.

В перспективе предполагается применять для лечения эпилепсии при туберозном склерозе m-TOR ингибиторы. Возбуждающий нейромедиатор глутамат увеличивает активность m-TOR, который в свою очередь влияет на синтез рецепторов глутамата и морфологию нейрональных дендритов, а также регулирует вольтаж зависимые калиевые каналы. Путь m-TOR регулирует многие нейрональные функции – пролиферацию, выживание, рост, метаболизм и пластичность. Накапливаются данные о том, что путь m-TOR играет важную роль в эпилептогенезе, который запускается самыми разными факторами. Путь m-TOR нарушен не только при туберозном склерозе, но и при других состояниях и заболеваниях, сцепленных с эпилепсией. Так, была описана гиперактивация m-TOR при фокальных дис-

плазиях коры. Синдром Штурге-Вебера и нейрофиброматоз тип 1 являются «m-TOR-патиями». Описана активация m-TOR при гипоксически-ишемических эпилепсиях, что в дальнейшем приводило к эпилепсии и чертам аутизма. Экспериментальный эпилептический статус приводил к активации m-TOR, что в свою очередь вызывало компенсаторное аксодендритное ветвление. В экспериментальных моделях рапамицин (ингибитор m-TOR) в виде пульсовой терапии подавлял симптоматические инфантильные спазмы и улучшал когнитивные исходы, оказывал противосудорожный эффект при формировании височно долевого эпилепсии после эпилептического статуса. Если ингибитор m-TOR вводился вскоре после черепно-мозговой травмы, то он уменьшал гибель нейронов и чрезмерный аксодендритный спрутинг. Тот же эффект достигался и при неонатальных судорогах гипоксически-ишемического генеза. Возможно, m-TOR играет важную роль в усилении долговременной синаптической передачи и в процессах депрессии, которые, в свою очередь, вовлечены в процесс эпилептогенеза, памяти и обучения³². В настоящий момент, активация m-TOR рассматривается как одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств при эпилепсии.

У трети пациентов с туберозным склерозом эпилепсия является фармакорезистентной. Нейрохирургическое лечение (радикальное нейрохирургическое вмешательство и калозотомия), имплантация стимулятора блуждающего нерва и кетогенная диета могут этим больным оказать помощь в улучшении качества их жизни.

В большинстве случаев фармакорезистентных эпилепсий при туберозном склерозе, выявляется несколько очагов эпилептиформной активности, в основе которых находится эпилептогенный тубер. Благодаря современным методам диагностики (магнитоэнцефалография, видео-ЭЭГ мониторинг, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография и др.), стало возможно выявить «доминирующий» эпилептиформный

очаг и «ответственный» за него тубер (или зону корковой дисплазии), который подлежит удалению^{5,43,44}.

Все пациенты с туберозным склерозом и фармакорезистентной эпилепсией могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения. Радикальное вмешательство может заключаться в резекции одного или нескольких туберов, резекции доли, резекции нескольких долей и в гемисферэктомии.

При удалении эпилептогенного фокуса (тубера) процент пациентов без приступов варьирует от 22 до 69%, при этом, если приступы сохраняются, то 94% родителей согласны на повторную нейрохирургическую операцию^{1,45,46}.

Считается, что факторами благоприятного прогноза нейрохирургического вмешательства являются меньшее количество туберов, фокальные приступы и фокальные разряды на ЭЭГ. К факторам неблагоприятного прогноза относятся множественные туберы, разные типы приступов, тонические приступы, мультифокальная эпилептиформная активность, низкий IQ, инфантильные спазмы и ранний дебют эпилепсии.

Калозотомия проводится, если у пациента нет показаний к радикальной резекции и регистрируются лобнодолевые приступы или приступы, исходящие сразу из двух полушарий. Результаты калозотомии лучше при атонических приступах. Прекращение приступов наблюдается у 90% пациентов с полной калозотомией и у 67% с частичной калозотомией^{1,45,46}.

При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению, целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва или кетогенной диеты.

P. Major и E.A. Thiele (2008) сообщают о снижении частоты эпилептических приступов на 50% у 8 из 16 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которым были имплантированы стимуляторы блуждающего нерва. Средний возраст пациентов был 15 лет, средний возраст дебюта эпилепсии – 1 год, инфантильные спазмы

анамнезе отмечались у 10 пациентов, у 3-х пациентов – диагностирован аутизм. Наблюдение за состоянием пациентов длилось в течение 4-х лет. У многих детей при этом отмечается улучшение внимания, настроения, памяти и поведения⁴⁷.

Kossoff E.H. и соавт. (2005) наблюдали 12 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 18 лет с туберозным склерозом и тяжелым течением эпилепсии (3/4 пациентов в анамнезе имели инфантильные спазмы), которые были на кетогенной диете от 2 месяцев до 5 лет (в среднем – 2 года). У 11 пациентов наблюдалось снижение частоты приступов более, чем на 50%, у 5 детей – бесприступный период был не менее 5 месяцев⁴⁸.

При длительном применении кетогенной диеты могут развиваться нежелательные явления: появление карнитиновой и селеновой недостаточности, нарастание умственной отсталости, появление камней в почках, повышение уровня липидов, гипогликемия, желудочно-кишечные симптомы, симптом Фанкони, переломы костей, задержка роста. Тем не менее, при хорошей переносимости, рекомендуется продолжать диету не менее 2-х лет при снижении частоты приступов более, чем на 50%. Сообщается, что при достижении положительного эффекта в уменьшении приступов более, чем на 90%, дети оставались на диете в течение 12 лет^{49,50}.

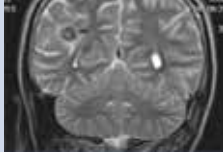
Таким образом, за последние 20 лет были достигнуты значительные успехи в лечении эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом. Туберозный склероз длительные годы считался прогрессирующим неврологическим заболеванием, при котором пациент не мог надеяться на улучшение своего состояния. Профилактическое лечение эпилепсии вигабатрином, применение эверолимуса у детей для коррекции фармакорезистентной эпилепсии и нейрохирургическое лечение, могут предотвратить негативное влияние эпилепсии на интеллектуальные функции и поведение пациентов с туберозным склерозом.

Литература.

1. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51(7):1236-41.
2. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al; Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 2011; 96(11):1020-1025.
3. 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.
4. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008;49(1):8-21.
5. Jansen F.E., Vincken K.L., Algra A., et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70(12):916-923.
6. Chu-Shore CJ, Major P, Montenegro M, Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009;72(13):1165-1169.
7. de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features*. Weinheim: Wiley-Blackwell. 2010:229-267.
8. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011;22(4):735-739.
9. Curatolo P, Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 657-668.
10. Bombardieri R., Pinci M., Moavero R., Curatolo P. Early control of seizures improves long term outcome in children with Tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:1-4.
11. Winterkorn E.B., Pulsifer M.B., Thiele E.A. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2007; 68: 62-64.
12. Guzzetta F, Cioni G., Mercuri E., et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2008; 12: 387-397.
13. Jozwiak S, Kotulska K. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011;15:1-8.
14. Jambaque I., Chiron C. et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Research*. 2000; 38:151-160.
15. Curatolo P, Seri S. et al. Infantile spasms in Tuberous sclerosis complex. *Brain & Development*. 2001;173:502-507.
16. Zaroff C.M., Barr W.B et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure*. 2006;15: 558-562.
17. Jozwiak S., Domanska-Pakiela D. et al. Treatment before seizures: New Indications for Antiepileptic Therapy in Children with Tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2007;48(8): 1632.

18. Camposano S.E., Major P., et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a Retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008, 49 (7):1186-1191.
19. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:1-10.
20. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increase after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia*. 2006;47:2202-2205.
21. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option *Epilepsia*. 2008;49(11):1859-1864.
22. Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K. The management of Tuberous sclerosis. *Current Paediatrics*. 2003;13:365-370.
23. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: *Tuberous Sclerosis Copmplex*. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999; Oxford University Press.pp.47-62.
24. Yancock E., Osborne J.P, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain & Development*. 2001; 23: 624-634.
25. Hancock E., Osborne J.P, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain & Development*. 2001;23:624-634.
26. Parisi H., Bombardieri R., Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007;11: 331-336.
27. Karvelas G., Lortie A.et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure*. 2009;18:197-201.
28. Tong X., O'Connell M.T. et al. Vigabatrin and GABA concentration inter-relationship in rat extracellular fluid (YAB) from frontal cortex and hippocampus. *Epilepsia*. 2000;41(7):95.
29. Calcagnotto M.E. Paredes M.F. et al. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci*. 2005; 25(42):9649-57.
30. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous sclerosis complex. *Brain & Development*. 2009; 31:104-113.
31. Thiele E.A., Weiner H.L. Epilepsy in TSC. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics*. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H.Whittemore, E.A.Thiele. 2010, Wiley-Blackwell. pp. 187-210.
32. Krueger D.A., Franz D.N. Current Management of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr. Drugs*. 2008; 10 (5): 299-313.
33. Coppola G., Terraciano A.M., Pascotto A. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain & Development*. 1997;19: 459-463.
34. Vanhatalo S., Nousiainen I., et al. Visual Field Constriction in 91 Finnish Children Treated with Vigabatrin. *Epilepsia*. 2002;43(7):748-756.
35. Sorry I, Herrgard E., et al. Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. *Epilepsy Research*. 2005;65:117-120.

36. Jaseja H. Justification of vigabatrin administration in West syndrome patients? Warrating a re-consideration for improvement in their quality of life. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009;111:111-114.
37. Riikonen R., Renner-Primer Z., Carmant L., Dorofeeva M. et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57(1):60-7.
38. Zhang B., McDaniel S.S., Rensing N.R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013;8(2):e57445.
39. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T., et al; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62(10):1668-1681.
40. Kröll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML, et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia*. 2007;48(3):612-613.
41. Chiron C., Dumas C. et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to Tuberous sclerosis. *Epilepsy Research*. 1997;26:389-395.
42. Thiele E.A., Weiner H.L. Epilepsy in TSC. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics*. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H.Whittemore, E.A.Thiele. 2010, Wiley-Blackwell. pp. 187-210.
43. 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.
44. Madhavan D., Schaffer S., Yankovsky A. et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1625-1628.
45. Roth J, et al. *Epilepsy & Behavior*. 2011;20: 561-565.
46. Aboian M.S. et al. *Pediatric Neurology*. 2011;45: 83-88.
47. Major P., Thiele E.A. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy&Behavior*. 2008; 13: 357-360.
48. Kossoff E.H., Thiele E.A. et.al. Tuberous Sclerosis Complex and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2005; 46 (10): 1684-1686.
49. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Rho J.M. Ketogenic Diets: An Update for child neurologists. *Journal of Child Neurology*. 2009; 24 (8): 979-988.
50. Kossoff E.H., Turner Z., Doerr S., et.al. *The Ketogenic and Modified Atkins Diets. Treatment for epilepsy and other Disorders*. 2016.



8 глава

НАРУШЕНИЯ УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ И ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ

А.И. Крапивкин, М.Ю. Дорофеева,
А.М. Пивоварова

В первых литературных описаниях заболевания, сделанных¹ Bourneville D-М и Brissaud E. (1881 г.) отмечалось, что клиническими проявлениями туберозного склероза являются: судороги, задержка умственного развития, двигательные нарушения и опухоли головного мозга.

Дальнейшие исследования определили, что задержка умственного развития при туберозном склерозе часто сочетается с РАС (расстройства аутистического спектра), СДВГ (Синдром дефицита внимания и гиперактивности), агрессивностью, истериками, снижением успеваемости и др.²

Таким образом, было выявлено, что туберозный склероз сопровождается развитием широкого диапазона нейropsychиатрических расстройств, которые обозначается следующим сокращением – TAND (TSC–Associated–Neuropsychiatric–Disorders; ассоциированные с туберозным склерозом нейropsychиатрические расстройства). Почти у всех людей, страдающих туберозным склерозом, наблюдается риск развития некоторых из этих нарушений. Развитие этих изменений возможно как в ограниченном, так и в весьма выраженном объеме. Минимальные нарушения когнитивных функций проявляется у половины пациентов.

Таким образом, у каждого пациента с туберозным склерозом возможен свой собственный профиль TAND и этот профиль может меняться с течением времени³.

В конце главы будет представлен ОПРОСНИК TAND, разработанный для заполнения врачом, обладающим надлежащими знаниями и опытом в лечении туберозного склероза, совместно с пациентами, страдающими туберозным склерозом, и их родителями, осуществляющими уход за ними лицами.

Интеллектуальный дефицит (умственная отсталость) у детей с туберозным склерозом

Интеллектуальный дефицит (умственная отсталость) наблюдается, в среднем, чуть менее чем у 50% детей, страдающих туберозным склерозом (Hunt A. и соавт., 1999), и варьирует от умеренной до глубокой степени выраженности. В исследованиях⁵ Gomez M.R. (1979) было установлено наличие снижения интеллектуальных функций у 56% больных с туберозным склерозом. Исследования проведенные в Великобритании⁶ выявили интеллектуальные нарушения у 45% обследованных детей, большинство из которых имели коэффициент IQ ниже 20, а у 55% пациентов с туберозным склерозом отмечались нормальные интеллектуальные показатели (их коэффициент IQ был в среднем равен 93.6). Но и среди данной группы детей, (имеющих нормальный интеллект), у большинства отмечались проблемы с речью (сложности формулирования фраз, неправильное произношение общепринятых слов и др.), трудности в обучении, проявляющиеся дефицитом концентрации и сложностью к переключению внимания, освоении математических навыков и др.⁷

Одной из основных причин, определяющих формирование умственной отсталости у детей, страдающих туберозным склерозом, являются эпилептические приступы, которые наблюдаются у 75-92% пациентов, и достаточно часто, являются манифестными симптомами заболевания.

В таблице 1 представлены данные исследований, свидетельствующие о взаимосвязи между наличием судорожных приступов и умственной отсталости, у 160 детей с туберозным склерозом.

Формирование умственной отсталости, а также степень ее выраженности непосредственно связаны с возрастом дебюта судорожных приступов. В исследовании⁵ было установлено, что при возникновении приступов до 2-х летнего возраста, в дальнейшем практически все дети имели интеллектуальный дефицит. Наиболее

выраженные нарушения интеллектуального развития наблюдались у детей с возрастом дебюта эпилепсии в возрасте от 1 месяца до 1 года⁸. Особенно высока оказалась частота аутизма, возникающего на фоне синдрома Веста у детей с туберозным склерозом⁹.

Таблица 1.

Взаимосвязь судорожных приступов и умственной отсталости у детей с туберозным склерозом (по данным M.R. Gomez, 1979)

Уровень интеллектуального развития	Пациенты		
	Без судорог	с судорогами	Всего
нормальный интеллект	19	40	59
умственная отсталость	0	89	89
данные не уточнены	1	11	12
Всего:	20	140	160

При дебюте эпилепсии в возрасте от 2-х до 5 лет умственные нарушения развивались только у 41%, и менее чем у трети детей при возникновении судорог у детей старше 5 лет⁵.

Таким образом, дебют судорог на первом году жизни является плохим прогностическим фактором интеллектуального развития. Наилучшим прогнозом для интеллектуального развития является факт отсутствия судорог до 5-летнего возраста¹⁰.

Развитие интеллектуального дефицита у детей с туберозным склерозом связано не только с наличием судорог и возрастом их дебюта, но и с резистентностью приступов к противосудорожной терапии. Рецидивирующие эпилептические приступы способствуют прогрессированию интеллектуального дефицита¹⁰. Ранний дебют эпилепсии и резистентный к противозэпилептической терапии характер судорожных приступов у де-

тей с туберозным склерозом связаны с анатомическими повреждениями структур височных долей головного мозга, что проявляется аутизмом¹¹⁻¹³.

Нарушения когнитивных функций у детей с туберозным склерозом

Несмотря на то, что более чем половина детей, страдающих туберозным склерозом, имеют средние (нормальные) интеллектуальные показатели, практически у всех отмечаются нарушения когнитивных функций, проявляющиеся следующими проблемами: трудности обучения в школе, большинство из которых связаны со специфической задержкой формирования речевых навыков (сложности высказывания мыслей, «косноязычие» и др.); снижение логических способностей; снижение способностей к концентрации и переключению внимания^{7,14}. В большинстве случаев дети, страдающие туберозным склерозом, имеют проблемы с абстрактным мышлением, созданием логических цепочек при изучении математики. Как правило, данные нарушения имеют умеренный характер, корректируются дополнительными занятиями чтением, математикой, и позволяют успешно обучаться по программе общеобразовательной школы.

Нарушения познавательных функций у детей, страдающих туберозным склерозом, подразделяют на нарушения вербально – мнестической функции и нарушения внимания (таб. 2).

Таблица 2.

Нарушения познавательных функций у детей с туберозным склерозом (по данным литературы⁴)

Нарушения вербально – мнестической функции:

- сужение объема памяти;
- нарушение воспроизведения заданной последовательности стимулов (слов, зрительных образов);
- недостаточность слухоречевого прогноза;
- дефекты регуляции и контроля памяти

Нарушения внимания:

- плохая переключаемость внимания;
- инертность внимания;
- внезапно наступающее временное снижение концентрации внимания.

Нарушения познавательной деятельности, внимания, памяти, эмоциональных реакций, разные виды нарушений речевого развития и поведения могут быть связаны с изменением структурно-функциональной организации мозга у детей с туберозным склерозом, вследствие образования корковых туберов, которые локализируются в теменной, височной и лобной долях головного мозга¹⁵⁻¹⁹. Локализация данных образований определяет клинические проявления стойких нарушений или дисфункций структур мозга, изменения взаимодействия полушарий. К функциям правого полушария относится обработка и запоминание сенсорных стимулов, которые трудно обозначить словами. Правое полушарие первично невербальное, отвечает за образное, зрительное, сенсорное, ассоциативное мышление. В структурах правого полушария осуществляется обработка образной, пространственной информации, зрительной и слуховой, оно связано с формированием ассоциаций между предметами, явлениями, событиями в процессе познавательной деятельности. Функциональную специализацию левого полушария определяет вербальное логическое мышление, когда обработка информации происходит аналитически, последовательно. В левом полушарии осуществляются вербальные и абстрактно-логические операции. В левом полушарии определяется сходство между предметами, явлениями, событиями. В едином процессе мышления левому полушарию принадлежит способность к формированию понятий, выделению общих свойств, обобщений. В лобной доле левого полушария располагается зона Брока (по имени ученого, впервые описавшего ее) – участок, прилегающий к двигательной зоне коры и управ-

ляющий мышцами лица, языка, челюстей и глотки. Локализация туберов в левом полушарии определяет отставание формирования речевых функций. Наиболее выраженная задержка психического развития наблюдается у детей с туберозным склерозом, при повреждении задне-височной или височно-теменно-затылочной области правого полушария. Так же некоторые авторы рассматривают потенциальную роль мозжечковой дисфункции в патогенезе расстройства аутистического спектра при туберозном склерозе²⁰.

С целью изучения нарушений когнитивных функций у детей, страдающих туберозным склерозом, на базе клинических подразделений Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, было проведено исследование показателей памяти и внимания. В результате у всех детей (n=42) с туберозным склерозом были выявлены симптомы энцефалопатии: более низкие, относительно средне-статистических для данного возраста, показатели активности внимания, вербальной и зрительной памяти; снижение двигательной и психической активности, общего фона настроения, вербально-мнестические нарушения²¹. В группе детей дошкольного возраста коэффициент концентрации внимания, коэффициент устойчивости внимания, были статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группе детей школьного возраста показатели концентрации, скорости переключаемости внимания также были статистически достоверно ниже, чем у здоровых. Степень отставания интеллектуальных показателей относительно среднестатистических нормативных данных имела тенденцию к уменьшению с увеличением возраста пациента, но данная тенденция не была статистически значимой. У пациентов страдающих туберозным склерозом, как дошкольного, так и школьного возраста было установлено статистически достоверное снижение показателей (объем непосредственного воспроизведения слов, опосредованного запоминания, долговременной и зрительной памяти), в сравнении с группой здоровых детей данного возраста.

Результаты психологического исследования установили, что длительность течения заболевания определяет тенденцию к дальнейшему ухудшению вербальной памяти, усугублению дефектов регуляции и контроля памяти, ухудшению показателей памяти и внимания по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,01$). Нарушение внимания с расстройством программирования учебной деятельности и контроля над протеканием произвольной деятельности, как правило, приводит к значительной дезадаптации в школе.

Проблемы межличностного общения отмечаются у 87% детей с туберозным склерозом. Перед выполнением требований они часто требуют повторения инструкций, и не соотносят их с полученными ранее установками; при общении испытывают сложности с пониманием обращенных к ним абстрактных, метафоричных выражений. В дальнейшем, у ребенка формируется социальная дезадаптация, возникают проблемы во взаимоотношениях между сверстниками, родителями и учителями.

Нарушения поведения у детей с туберозным склерозом

Нарушение интеллекта при туберозном склерозе сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности²². Наиболее часто встречаются следующие нарушения поведения:

- аутизм;
- агрессивные тенденции;
- эмоциональная лабильность;
- истероформные проявления;
- асоциальные поступки;
- повышенная тревожность, депрессивные расстройства.

Туберозный склероз является фактором высокого риска развития эпилептических приступов и аутизма у детей. Аутизм или другие расстройства аутистического спектра отмечаются приблизительно у 50% детей с туберозным склерозом^{20, 23-25}.

В ряде публикаций показано, что число корковых туберов у больных с туберозным склерозом коррелирует с нарушениями обучения и проявлениями аутизма^{26,27}. Так же была выявлена связь с расположением туберов в височной и островковой области головного мозга с расстройствами аутистического спектра²⁸.

Известно, что у лиц с мутациями в гене TSC2 более вероятно развитие инфантильных спазмов, снижение коэффициента интеллектуального развития, появление аутизма по сравнению с лицами, у которых имеются мутации в гене TSC1^{11,29,30}.

Мутации в генах TSC предрасполагают, но не определяют развитие аутизма. Предполагается, что на развитие клиники аутизма могут оказывать влияние генетические факторы, особенности морфологии головного мозга, такие как – уникальная экспрессия ионотропных рецепторов к глутамату в сочетании с повышенной возбудимостью, что обуславливает нарушение синаптической пластичности в диспластичных клетках корковых туберов, что может сопровождаться расстройствами поведения и способности к обучению, молекулярные изменения рецепторов к глутамату, а так же особенности течения эпилепсии и микросоциальной среды. Активация пути сигнальной передачи PI3K/mTOR ассоциирована с нарушениями в гомеостазе синапсов и также считается фактором риска развития аутизма. Еще одно изменение, предрасполагающее к аутизму – нарушение способности нейронов взаимодействовать. Эти данные легли в основу исследований активности ингибиторов mTOR.

Факторами риска развития аутизма являются как локализация кортикальных туберов, так и нарушение регуляции передачи сигналов внутри клеток за счет активации mTOR-пути сигнальной передачи. Современные достижения в нейробиологии туберозного склероза от фундаментальных исследований молекулярной биологии и генетики до доклинических исследований на экспериментальных моделях у животных привели к более полному пониманию патогенеза неврологических сим-

птомов при туберозном склерозе, включая аутизм²⁹⁻³¹. Более глубокое понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе аутизма при туберозном склерозе может помочь в разработке целенаправленных и потенциально более эффективных стратегии лечения. Антагонизм в mTOR пути с рапамицином и эверолимусом могут предоставить новые терапевтические возможности для наших пациентов¹³.

Аутизм при туберозном склерозе, как правило, возникает в раннем детском возрасте, проявляясь нарушениями социального взаимодействия, и ограничением или отсутствием контакта с внешней реальностью. Тем не менее, первые признаки аутизма нередко не фиксируются врачами, поскольку возникают на фоне задержки нервно-психического развития. Ранним признаком аутизма у детей первого года жизни является «безразличное отношение к состоянию комфорта»³². Ребенок равнодушен к родителям, вяло реагирует на голос матери, кормление грудью. В возрасте 12-15 месяцев аутизм у детей проявляется особенностями поведения, когда ребенок отказывается от тактильного контакта с родителями, не хочет смотреть им в глаза, предпочитает быть один³³. Установить глазной контакт бывает сложно, ребенок смотрит как будто сквозь, мимо человека, его взгляд плавущий, отрешенный, в то же время может производить впечатление очень умного, осмысленного. Он практически никогда не улыбается, апатичен, не проявляет интереса к игрушкам, практически не реагирует на обращенную к нему речь²³. Характер общения ребенка с близкими людьми очень часто имеет особенности, дети поздно начинают выделять мать или вообще ее не выделяют, они плохо переносят телесный контакт и стараются избегать его. Поведение ребенка может быть недостаточно адекватным, его жесты «странные» и скорее нервные, чем выражающие что-либо. Ограниченное, повторяющееся и стереотипное поведение, интересы и активность обнаруживаются с раннего возраста. Ребенок испытывает

большую потребность в сохранении стабильности и неизменности его привычного окружения. Он плохо переносит изменения в своей жизни: новое питание, режим, одежда, коляска, ванна могут вызывать панику. Часто у ребенка возникают необычные реакции на голос, запах, вкус, прикосновение.

Нарушения в общении у детей с туберозным склерозом связаны во многом с особенностями речевого развития, вследствие анатомических повреждений структур лобных, височных, теменных долей головного мозга, амигдалы³⁴. В грудном возрасте ребенок часто не реагирует на обращенную речь, не отзывается на свое имя. В дальнейшем, в зависимости от сохранности интеллектуального потенциала, понимание речи может быть достаточно хорошим. «Гуление» и лепет у детей, страдающих туберозным склерозом, появляются позже или отсутствуют, лепет не обращен к взрослому, ребенок не повторяет услышанные звуки, слова. У многих детей речь вообще не развивается или ребенок вырабатывает свой собственный, «птичий», понятный только ему язык. Речь может быть монотонной, как будто повторяет заученный текст, отсутствует мелодичность. Частым проявлением речевых нарушений, сопутствующих аутизму, является «эхолалия» (повторение слов и даже целых предложений непосредственно после произнесения их другими людьми или через некоторое время). Главной же проблемой является отсутствие или выраженная недостаточность коммуникативной функции речи ребенка.

В игровой деятельности также имеется склонность к стереотипиям. В младенчестве ребенок бывает заворочен созерцанием ярких предметов, их движением, постоянно вызывает однотипные зрительные ощущения. Характерен интерес к нефункциональным элементам предметов, таким как запах, цвет, определенные качества поверхности. Часто у ребенка есть любимые вещи, с которыми он не расстается: веревочки, палочки – он держит их всегда в руках, крутит, совершает с ними

другие действия. Перестановка мебели, изменение привычного маршрута могут привести ребенка в состояние тревоги и гнева.

В старшем возрасте ведущими признаками аутизма становятся нарушения коммуникации и «ригидность» поведения. Коммуникационные проблемы заключаются в первую очередь в трудностях речевого общения. Отмечено, что у многих детей с туберозным склерозом речь либо отсутствует, либо существенно задержана. Даже при наличии удовлетворительного запаса слов, дети мало его используют. Многие фразы строятся при этом грамматически неверно. Диалог с детьми затруднен и нередко он протекает по типу «вопрос-ответ»³⁴.

«Ригидность поведения» проявляется в патологической фиксации на каком-либо одном виде деятельности (навязчивое стремление следовать какому-либо одному маршруту, беседовать на одну тему). Характерны также своеобразные «селективные» страхи (например, страх при громком лае собак). В то же время, реальные ситуации, угрожающие жизни, часто недооцениваются пациентами.

Другим, часто встречаемым нарушением поведения у детей с туберозным склерозом является *синдром дефицита внимания и гиперактивности*. Данный синдром может быть как изолированным, так и сочетаться с эпилепсией или аутизмом^{2,35}. По меньшей мере, треть детей с туберозным склерозом, имеющих трудности в обучении, были гиперактивными, а у четверти – наблюдалась гиперактивность в сочетании с импульсивностью. Дефицит внимания может возникать вторично после появления судорожных приступов^{36,37}.

Как известно, синдром дефицита внимания и гиперактивности встречается у 3-5% детей школьного возраста в общей популяции, но при туберозном склерозе признаки этого синдрома отмечаются значительно чаще (у 25-50% детей), и характеризуется следующими симптомами^{38,39}.

■ **Дефицит внимания:**

- неспособность поддерживать внимание;
- неспособность сосредотачиваться на деталях, совершение ошибок из-за невнимательности;
- неспособность вслушиваться в обращенную речь;
- неспособность доводить задания до конца;
- низкие организаторские способности;
- отрицательное отношение к заданиям, требующим умственного напряжения;
- потеря предметов, необходимых для выполнения задания;
- частое отвлечение на посторонние раздражители;
- забывчивость.

Из перечисленных выше признаков хотя бы шесть должны сохраняться не менее 6 месяцев.

■ **Гиперактивность и импульсивность:**

- суетливость, невозможность усидеть на одном месте;
- вскакивает с места без разрешения;
- бесцельно бегает, ерзает, крутится на одном месте;
- не может играть в тихие игры, отдыхать;
- выкрикивает ответ, не дослушав вопрос;
- не может спокойно дожидаться своей очереди.

Из перечисленных выше признаков хотя бы четыре должны сохраняться не менее 6 месяцев.

А. Hunt и соавт.⁴, исследовавшие детей школьного возраста больных туберозным склерозом, отмечают специфические особенности протекания высших психических процессов у детей с данным заболеванием. Так, внимание характеризуется плохой переключаемостью и застреванием на предыдущем способе осуществления деятельности или «соскальзыванием» на второстепенные детали. Дети с трудом отрываются от одной деятельности и переходят к другой. Даже, когда они уже перешли к новой работе, они все еще не могут забыть прежней и стремятся опять к ней возвратиться⁴⁰. Для детей с туберозным склерозом характерны внезапное временное снижение устойчивости внимания и плохая переключаемость внимания²². В результате исследований

проведенных в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии, было выявлена достоверная корреляция между частотой встречаемости поведенческих нарушений и тяжестью течения заболевания. Тяжесть течения заболевания оценивалась по наличию эпилепсии, частоте и характеру судорожных приступов, резистентностью их к антиконвульсантной терапии.

У детей с туберозным склерозом часты *нарушения эмоциональной сферы* – беспокойство отмечалось у 45% пациентов, угнетение настроения – у 29%, снижение уровня самооценки – у 18%. У некоторых детей отмечались галлюцинации³⁵.

С.М.С. Корр и соавт.⁴¹ в своих исследованиях отмечают, что 50% родителей детей с туберозным склерозом испытывают постоянный выраженный стресс, связанный с эпилептическими приступами их ребенка, его психическими нарушениями, низким интеллектом и поведенческими проблемами.

Ночной сон нарушен у 60% детей с туберозным склерозом, а снохождение отмечается в 62% случаев⁴². У 2/3 больных с туберозным склерозом младше 15 лет, обследованных⁴³, были выявлены какие-либо нарушения сна: у большинства были *проблемы с засыпанием, снохождением и ранним пробуждением*. В последние годы для улучшения сна применяется мелатонин, который достаточно эффективен, безопасен, хорошо переносится и не вступает во взаимодействие с другими препаратами. Рекомендуемая начальная доза препарата 1,5-3 мг за 1 час до сна. Для пациентов с туберозным склерозом рекомендуются более высокие дозы – до 12 мг. Мелатонин более эффективен для улучшения процесса засыпания, чем для поддержания качественного сна. Клинический эффект обыкновенно виден через несколько дней с момента начала приема препарата. Мелатонин может применяться в течение длительного времени, но иногда требуется корректировка дозы. На высоких дозах могут появляться возможные нежелательные явления, такие как смена настроения, дневная сонливость и ночные кошмары^{44,45}.

В настоящее время существуют различные теории формирования задержки умственного развития и нарушений поведения у детей, страдающих туберозным склерозом. Современные диагностические возможности, достижения в области генетических исследований позволяют определить роль структурных и генетических дефектов в патогенезе развития психоневрологических клинических проявлений заболевания. В исследованиях⁴⁶ у детей с туберозным склерозом и аутизмом определялся высокий уровень лактата, снижение уровня митохондриальных ферментов, что указывает на нарушение биоэнергетического метаболизма.

Исследования, проведенные²¹ по изучению биоптатов скелетной мышцы у отдельных пациентов с туберозным склерозом выявил у них признаки митохондриальной недостаточности. Для уточнения зависимости уровня психического развития детей с туберозным склерозом и выраженности митохондриальных нарушений были сопоставлены биохимические и цитохимические показатели со степенью выраженности психических нарушений. В связи с этим, для определения характера и глубины митохондриальной дисфункции при туберозном склерозе у 45 детей проведен цитохимический анализ активности ключевых митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) в лимфоцитах периферической крови.

В результате исследования было установлено, что показатели уровня молочной кислоты и соотношения молочной и пировиноградной кислот имели значения несколько выше у детей с туберозным склерозом в группе с грубой задержкой психического развития, чем в группе с нормальным уровнем психического развития и легкой степенью задержки психического развития.

При исследовании перекисного окисления липидов, показатели уровня малонового диальдегида и гидроперекисей имели значения несколько выше у детей с туберозным склерозом в группе с грубой задержкой психи-

ческого развития, чем в группе с нормальным уровнем психического развития и легкой степенью задержки психического развития. В тоже время показатели цитохимических параметров митохондриальных ферментов имели более низкие значения в группе детей с нормальным уровнем психического развития и легкой степенью задержки психического развития, чем в группе детей с туберозным склерозом с грубой задержкой психического развития, но различия показателей оказались статистически недостоверными.

Таким образом, клинические (наличие энцефалопатии), биохимические (гиперлактат – и гиперпируватацидемия, нарушение процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови), цитохимические (изменение активности ключевых митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови) и морфологические (структурные изменения мышечной ткани и изменение активности митохондриальных ферментов) изменения, выявленные у детей с туберозным склерозом, по многим параметрам совпадают с аналогичными нарушениями, при митохондриальных заболеваниях, что позволяет сделать предположение, что митохондриальная дисфункция может служить одним из существенных звеньев в патогенезе туберозного склероза и наметить некоторые патогенетические терапевтические подходы.

В литературе представлены немногочисленные сведения об эффективности применения энерготропной терапии для коррекции нарушений умственного развития и поведения у детей и подростков, страдающих туберозным склерозом.

На базе клинических подразделений Московского НИИ педиатрии и детской хирургии была разработана схема лечения, направленная на повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования по высвобождению энергии органических соединений и продукции АТФ в организме. Предпочтение отдается комплексной терапии, поскольку известно, что сочетанное назначе-

ние препаратов, влияющих на разные уровни энергетического метаболизма, оказывает синергическое действие.

Принципы лечебной тактики включают назначение препаратов, способных активизировать как перенос электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10) в дозе 30-60 мг/кг, янтарная кислота в дозе 10 мг/кг, так и активацию обмена жирных кислот (карнитин) в дозе 20-30 мг/кг. Выбранное сочетание препаратов обеспечивало оптимальное воздействие на различные звенья митохондриального обмена. Общий курс лечения составляет два месяца.

После проведения курса энерготропной терапии у детей страдающих туберозным склерозом отмечалось улучшение параметров памяти, внимания; повышение уровня эмоциональной устойчивости, нормализация биохимических и цитохимических показателей. У всех детей, проходивших лечение, отмечалось повышение двигательной и общей психической активности.

Полученные результаты могут свидетельствовать о патогенетической роли энергодифицитных нарушений в формировании нарушений умственного развития и поведения у детей, страдающих туберозным склерозом, а также демонстрируют необходимость включения энерготропных препаратов в комплексное лечение данного заболевания.

В последние годы идет активное изучение механизма опухолевой трансформации приводящие к идентификации ряда сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или цитокинами, такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией различных семейств транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов клеточного деления. Выявление таких активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности являются одной из актуальных задач современной системной таргетной терапии. Описание клю-

чевой роли в патогенезе туберозного склероза каскада передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR, ответственного за интеграцию пролиферативных стимулов и активацию трансляции белков, позволило спланировать и начать клинические исследования эффективности ингибиторов mTOR в качестве препаратов патогенетической терапии туберозного склероза^{13,30,47,48}.

Рапамицин, медиатор синтеза белков, ингибирует пути сигнальной трансдукции mTOR и прямо влияет на нейрофизиологические процессы. Рапамицин также воздействует на опосредованное mTOR подавление трансляции через рецепторы к глицину и гамма-аминомасляной кислоте (GlyR/GABA-R (gamma-aminobutyric acid receptor)). Доклинические исследования на мышинных моделях и ранние клинические исследования рапамицина и его активного аналога эверолимуса (RAD001) продемонстрировали их потенциальную терапевтическую значимость при туберозном склерозе. Были определены высокоспецифичность и эффективность рапамицина и эверолимуса (RAD001) в отношении ингибирования пути Akt/mTOR, а также их терапевтическое воздействие на размеры и миелинизацию нейронов (в мышинных моделях). Ингибиторы mTOR могут нормализовать нарушенную при потере функции генов туберозного склероза активность киназы mTOR. Аналоги рапамицина могут быть эффективны в лечении различных вариантов туберозного склероза, включая субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому (СЭГА), кожные изменения, ангиомиолипомы почек, лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), почечноклеточный рак и поликистоз почек, а также связанных с туберозным склерозом эпилепсии, умственной отсталости и аутизма⁴⁷. На животных моделях показано, что рапамицин предупреждает развитие эпилепсии и приводит к обратному развитию признаков умственной отсталости. Таким образом, нарушения мозговых функций при раннем начале лечения могут быть обратимыми. Кроме того, в исследовании

была продемонстрирована эффективность рапамицина в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений при морфологическом, биохимическом и поведенческом фенотипах^{29,30}.

В 2016 году было проведено исследование, в котором детям с туберозным склерозом назначался эверолимус в средней дозе 10 мг/сут (от 5 до 20 мг/сут) на период от 7 до 26 месяцев.

Было отмечено, что препарат хорошо переносится больными, побочные эффекты, возникшие в процессе лечения (основные - стоматит, увеличение триглицеридов и холестерина и запор) не приводили к необходимости отказаться от препарата или уменьшить его дозу. На фоне лечения отмечалось снижение числа эпилептических приступов, а так же улучшение социальных контактов, речи, стереотипных двигательных нарушений, коррекция проявлений СДВГ и снижение проявлений депрессии у ряда пациентов. Таким образом, на основании данного исследования был сделан вывод, что Эверолимус имеет хорошую переносимость без развития серьезных побочных эффектов, а так же имеет хорошее влияние на развитие судорожных приступов, течение аутизма, СДВГ и симптомов депрессии⁴⁹.

ОПРОСНИК TAND

Версия, охватывающая всю жизнь пациента (TAND-L)

Данный опросник разработан для того, чтобы помочь врачам, пациентам с туберозным склерозом и членам их семей а) проводить скрининг ассоциированным с туберозным склерозом нейропсихологических расстройств (TAND) на каждом визите в клинику; и б) определять последовательность дальнейших действий.

Инструкция по применению

Опросник TAND был разработан для заполнения врачом, обладающим надлежащими знаниями и опытом в лечении туберозного склероза, *совместно* с пациентами, страдающими туберозным склерозом, и их родителями/осуществляющими уход за ними лицами.

Для заполнения опросника требуется 10 минут.

В тех случаях, когда пациенты отвечают «да» на какой-либо вопрос, врач должен достаточно подробно объяснить имеющиеся затруднения для того, чтобы помочь принять решение по поводу дальнейшего обследования или лечения. Требуется ответить на все вопросы.

Информация об опросе	
Фамилия пациента с туберозным склерозом	Дата рождения <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Возраст <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	
Фамилия опрашивающего специалиста	Дата опроса: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	
Фамилия опрашиваемого лица	Пациент/ Родитель/ Осуществляющее уход за пациентом лицо/ Прочие (обведите)
.....	

Введение

Как Вы уже знаете, у большинства людей с туберозным склерозом наблюдаются некоторые затруднения, связанные с обучением, поведением, психическим здоровьем, определенными аспектами их развития и пр. Мы хотим использовать этот опросник для того, чтобы помочь выявить различные виды этих проблем. Мне нужно задать Вам ряд вопросов.

Некоторые из этих вопросов могут непосредственно касаться Вас; некоторые – напротив, могут совершенно к Вам не относиться. Вам нужно просто отвечать на эти вопросы максимально точно. В конце я просмотрю этот опросник для того, чтобы проверить, есть ли какие-либо дополнительные проблемы, которые мы с Вами не обсуждали.

Родителям/осуществляющим уход за пациентом с туберозным склерозом лицам следует начать заполнение с вопроса 1.

Пациентам с туберозным склерозом, которые заполняют этот опросник самостоятельно, следует начать с вопроса 3.

01 Для того, чтобы составить общее представление о пациенте, давайте начнем разговор о развитии (пациента). В каком возрасте (пациент):

- | | | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| a. Впервые улыбнулся? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| b. Сел без поддержки? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| c. Начал ходить без опоры? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| d. Начал использовать простые слова кроме «мама» или «папа»? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| e. Начал использовать состоящие из двух слов/ короткие фразы? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| f. Когда ребенка приучили к пользованию горшком? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |
| g. Когда ребенка научили проситься в туалет ночью? | Возраст <input type="checkbox"/> | Пока нет <input type="checkbox"/> |

02 Каков текущий уровень развития (пациента), пожалуйста, отметьте:

- a. Язык : невербальное общение простые слова беглая речь
- b. Самообслуживание зависит от других некоторые навыки самообслуживания не зависит от других
- c. Подвижность коляска необходима существенная поддержка некоторые затруднения полная подвижность

03 Давайте поговорим о проблемах с поведением, которые беспокоят Вас или других людей. Были ли у [Вас / пациента] когда-либо любые перечисленные ниже проблемы?

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| a. Тревожность | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| b. Подавленное настроение | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| c. Крайне выраженная застенчивость | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| d. Перепады настроения | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| e. Вспышки агрессии | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| f. Приступы гнева | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| g. Самотравмирующее поведение, например, нанесение себе ударов, укусы, расцарапывание | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| h. Задержка речевого развития или полное отсутствие речи | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| i. Многократное повторение отдельных слов или фраз | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |
| j. Неадекватный зрительный контакт при общении | НЕТ <input type="checkbox"/> | ДА <input type="checkbox"/> |

k. Сложности, связанные со знакомством с другими людьми того же возраста	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
l. Многократное повторение одних и тех же действий	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
m. Крайне выраженная ригидность (отсутствие гибкости) в выполнении каких-либо действий или неприязненное отношение к любым изменениям в привычной жизни	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
n. Чрезмерная активность/гиперактивность, <i>то есть пребывание в постоянном движении</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
o. Проблемы, связанные с вниманием или концентрацией	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
p. Беспокойство или суетливость, <i>например, постоянные ерзающие движения или пожевания</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
q. Импульсивность, <i>например, желание вмешаться в разговор или какие-либо действия, не дожидаясь своей очереди</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
r. Проблемы с едой, <i>например, съедание слишком большого или слишком малого количества пищи, или необычных вещей</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
s. Проблемы со сном, <i>например, затрудненное засыпание или пробуждение</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
Если Вы ответили «ДА» на какой-либо из перечисленных выше вопросов:		
Проходили ли Вы когда-либо обследование по этому поводу, или получали какую-либо медицинскую поддержку?	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
Хотели бы Вы пройти дальнейшее обследование или получить поддержку в связи с этой проблемой?	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>

04	Проблемы с поведением в совокупности могут соответствовать критериям определенных психических расстройств. Был ли (Вам/ пациенту) когда-либо поставлен диагноз:	
a. Расстройство аутистического спектра, <i>включая аутизм, синдром Аспергера</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
b. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
c. Тревожные расстройства, <i>включая паническое расстройство, фобии, тревожные расстройства, вызванные разлукой</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
d. Депрессивное расстройство	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
e. Обсессивно-компульсивное расстройство		
f. Психотические расстройства, <i>включая шизофрению</i>	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
Если Вы ответили «ДА» на какой-либо из перечисленных выше вопросов:		
Проходили ли Вы когда-либо обследование по этому поводу, или получали какую-либо медицинскую поддержку?	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>
Хотели бы Вы пройти дальнейшее обследование или получить поддержку в связи с этой проблемой?	НЕТ <input type="checkbox"/>	ДА <input type="checkbox"/>

10 Из всех перечисленных выше проблем перечислите наиболее приоритетные для Вас, по поводу которых Вы планируете проходить обследование/лечение?

a.

b.

c.

11 Беспокоит ли Вас еще что-либо, связанное с TAND, из вопросов, которые мы не обсуждали выше:
НЕТ ДА Если «ДА», то, пожалуйста, укажите

.....

.....

.....

.....

.....

12 Мнение проводившего опрос лица по поводу влияния/бремени для пациента/ребенка/членов его семьи:

Отсутствует	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Крайне сильное
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------

Опросник TAND распространяется в соответствии с Международной Лицензией Creative Commons «Attribution-NonCommercial-NoDerivatives» 4.0 (<http://creativecommons.org/>).

Разрешается копирование, воспроизведение и использование опросника TAND в бумажном формате для некоммерческих целей при условии надлежащей ссылки на оригинальную работу, при этом внесение каких-либо изменений в опросник запрещено. По поводу любых вопросов, связанных с использованием опросника TAND, пожалуйста, к профессору Petrus de Vries (petrus.devries@uct.ac.za).

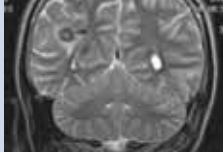
Литература

1. Bourneville D.M. and Brissaud E. Encephalite ou sclerose tubereuse des circonvolution cerebrales. Arch.Neurol. (Paris) 1881, 1: 390-412.
2. Lo-Castro A1, Curatolo P2. Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: is there a genetic link? Brain Dev. 2014 Mar;36(3):185-93. doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.013. Epub 2013 May 29.
3. L Leclezio, A Jansen, et al.: Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatr Neurol* 52:16–24, 2015.
4. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: *Tuberous Sclerosis*. Ed. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore. New York-Oxford: Oxford University Press 1999; 47-62.
5. Gomez M.R. (1979) Clinical experience at Mayo Clinic. In: *Tuberous sclerosis*. 1st ed. by M.R.Gomez., pp. 11-26
6. Joinson C et al., Learning Disability and Epilepsy in an Epidemiological Sample of Individuals with Tuberous Sclerosis Complex *Psychological Medicine* (In Press), 2001.
7. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. / *J. Child Neurol.* 2004 Sep; 19(9):666-74.
8. Gastaut H., Roger J., et. al., Encephalopathie myoclonique infantile avec hysarythmie et sclerose tubereuse de Bourneville. *J. Neurol.Sci.* 1965, 2: 140 -160.
9. Besag F1, Gobbi G2, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Behavioural and psychiatric disorders associated with childhood epilepsy syndromes. *Epileptic Disord.* 2016 May 16. [Epub ahead of print]
10. David W.W., Alan. E.F, et al. Morbidi Associated with Tuberous Sclerosis: a population study // *Developmental Medicine and Child Neurology.* 1996.-V.38 – P.146-155.
11. Bolton PF. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis. / *Int Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):126-31.
12. Curatolo P, Porfirio MC, et al. Autism in tuberous sclerosis. / *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8 (6): 327-32.
13. García-Peñas JJ1, Carreras-Sááez I. [Autism, epilepsy and tuberous sclerosis complex: a functional model linked to mTOR pathway]. *Rev Neurol.* 2013 Feb 22;56 Suppl 1:S153-61. [Article in Spanish]
14. Ess K.C. The neurobiology of tuberous sclerosis complex. / *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Mar; 13(1):37-42.
15. Shepherd C.W., Scheithauer B.W., et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: A Clinical, Pathological, and Flow Cytometric Study. *Neurosurgery* 1991; 28: 864-868.
16. Inoue Y, Nemoto Y, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain & Development* 1998; 20: 209-221.
17. Torres O.A., Roach E.S., et al. Early Diagnosis of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis. *Journal of Child Neurology* 1998; 13: 173-177.
18. Сакович Р.А., Чиж Г.В. Туберозный склероз. // *Новости лучевой диагностики*, 2002. - № 1 – с.74-76.
19. Peng SS, Lee WT, et al. Cerebral diffusion tensor images in children with tuberous sclerosis: a preliminary report. *Pediatr Radiol.* 2004 Mar.17.

20. Sundberg M1, Sahin M2. Cerebellar Development and Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.* 2015 Dec;30(14):1954-62. doi: 10.1177/0883073815600870. Epub 2015 Aug 24.
21. Сухоруков В.С., Пивоварова А.М. Нарушение клеточного энергообмена у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2002. том 47 №5. - с. 44-50.
22. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз 2000 М., 38 с.
23. Hunt A, Dennis J, 1987 Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 29: 190-198.
24. Kielinen M, Rantala H, et al. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism.* 2004 Mar; 8(1): 49-60.
25. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. / *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9) : 675-9.
26. Bolton P. Cognitive and Behavioural Developments in Tuberous Sclerosis. TSC Millennium Research Symposium 2000 "From genes to treatment", 13-15 September 2000, Edinburgh, Scotland.
27. Gillberg I.C., Gillberg C., et al. Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev. Med. and Child Neurol.* 1994; 36: 50-56.
28. Huang CH1, Peng SS2, et al.; National Taiwan University Hospital Tuberous Sclerosis Complex (NTUH TSC) Study Group
29. Curatolo P, Napolioni V, et al. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment // *J. Child Neurol.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 873–880.
30. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Педиатрия». 2012 - №4. – С.16-37.
31. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51. № 1. P. 27–36.
32. Hetzler BE, Griffin JL. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. / *J Autism Dev Disord.* 1981 Sep; 11 (3):317-30.
33. Reich M, Lenoir P, et al. [Bourneville's tuberous sclerosis and autism] / *Arch Pediatr.* 1997 Feb; 4 (2):170-5.
34. Ulay HT, Ertuğrul A. Neuroimaging findings in autism: a brief review. / *Turk Sikiyatri Derg.* 2009 Summer; 20 (2):164-74.
35. de Vries P.I. Attention deficits without ADHD, The psychopathologies of attention in Tuberous Sclerosis. Doctoral thesis, University of Cambridge, UK, 2001.
36. Dewinsky O. Cognitive and behaviour effects of antiepileptics drugs // *Epilepsia.* 1995.-Vol. 36 (2).-P. 46 - 65.
37. Hant A. A comparison of the Abilities, Health and Behaviour of 23 people with Tuberous Sclerosis at age 5 and as Adults // *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* 1998.- V.11(3).- P. 227-238.
38. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/ hyperactivity disorder as a noradrenergic disorder // *Biol/ Psychiatry/1999/- V46, № 7 – P. 34-38.*
39. de Vries P, Humphrey A, et al., Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. / *Eur.Child. Adolesc. Psychiatry.* 2005 Jul;14 (4):183-90.

40. Curatolo P., Cusmai R., et al. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Annals of the NY Academy of Sciences* 1991; 615: 8 – 16.
41. Kopp C.M.C., Muzykewicz D.A., et al. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy & Behavior*. 2008 (13) 505-510.
42. Hunt et al., Development, behavior and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J.Intellect.Disabil.Res.* 1993; 37: 41-45.
43. Hunt A., Stores G. Sleep disorder and epilepsy in children with tuberous sclerosis: a questionnaire-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1994; 36: 108-115.
44. Asato M.R., Hardan A.Y. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*. 2004, 19 (4), 241-249.
45. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. / *Paediatr Drugs*. 2008;10(5):299-313.
46. Garcia-Peñas J.J. [Autism, epilepsy and mitochondrial disease: points of contact] / *Rev Neurol*. 2008; 46 Suppl. 1:S79-85.
47. Napolioni V, Moavero R., et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex // *Brain Dev*. 2009. Vol. 31. № 2. P. 104–113.
48. Wheless JW: Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 4:63–66, 2015.
49. Kilincaslan A1, Kok BE1, et al. Beneficial Effects of Everolimus on Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Group of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Oct 31.
50. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2001. – Том 46. - № 4. – С.33-41.
51. Пивоварова А.М. Митохондриальные нарушения и возможности их терапевтической коррекции при туберозном склерозе у детей. Автореф.ерат дис. канд.мед. наук 2004., М. ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, отдел психоневрологии и эпилептологии.
52. Усачева Е.А. Клинико-нейропсихологическое исследование психо-социальной дезадаптации детей при эпилепсии. М: 1998; 35-67.
53. Шейдер.Е. Психиатрия //Пер. с англ. – М., Практика.- 1998.
54. Bourneville D.M. Sclerose tubereuse des circonvolution cerebrales: Idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch.Neurol. (Paris)* 1880, 1: 81-91.
55. Connolly MB, Henderson G, et al. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. / *Childs Nerv Syst*. 2006 Aug;22(8):896-908. Epub 2006 Jun 13.
56. de Vries PI, Bolton PF. Development and outcome in Tuberous Sclerosis. In: *Development and outcome in neurogenetic disorders* Eds: Howlin P and Unwin 0, Cambridge University Press, 2002.
57. Di Mario FJ Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. / *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):650-7.
58. The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *J Formos Med Assoc*. 2015 Sep;114(9):849-54. doi: 10.1016/j.jfma.2014.02.008. Epub 2014 Apr 1.

59. Napolioni V., Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment // *J. Child Neurol.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 873–880.
60. Palmén SJ, van Engeland H/ Review on structural neuroimaging findings in autism./ *J. Neural Transm.* 2004 Jul; 111(7):903-29. Epub 2004 Apr 13.
61. Roach ES, DiMario FJ, et al. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. / *J Child Neurol.* 1999 Jun;14 (6):401-7.
62. Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis./*J. Autism Dev Disord.* 1998 Oct; 28 (5): 407-14.
63. Soukhorukov V.S., Klembovski A.I., et al. Mitochondrial insufficiency signs in tuberous sclerosis // *TSC International research Symposium* 1996, 13-15 September 1996, School of Postgraduate Medicine, University of Bath, UK.
64. Sukhorukov V.S., Yuryeva E.A., et al. Morphological and biochemical evidence of the energetic metabolism disfunction in TS. 10-th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON TUBEROUS SCLEROSIS. Geteborg, Sweden, 1998.
65. Sweeten TL, Posey DJ, et al. The amygdala and related structures in the pathophysiology of autism./ *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Mar; 71 (3): 449-55.



9 глава

ОПУХОЛИ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ: ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С.К. ГОРЕЛЫШЕВ, Л.А. САТАНИН, М.Ю. ДОРОФЕЕВА,
Е.А. ХУХЛАЕВА, А.Г. КОРИШНОВ, В.И. ОЗЕРОВА

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) – опухоль головного мозга у пациентов с туберозным склерозом, расположенная у отверстий 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 глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными. СЭГА:

- 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);
- 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 трансформируется в СЭГА, если он: в диаметре более 5 мм, не полностью кальцинирован, расположен у отверстия Монро и накапливает контрастный препарат;
- опухоли круглые или овальные, в большинстве случаев не инфильтрируют вещество мозга; у трети пациентов множественные;
- опухоли доброкачественные и не перерождаются в злокачественные;
- при увеличении диаметра до 10 мм и более, опухоли могут нарушать циркуляцию СМЖ и привести к про-

грессирующему увеличению размеров боковых желудочков и повышению внутричерепного давления;

- СЭУ и СЭГА гистологически однородны.

СЭУ выявляются более чем у 90% больных с ТС, однако, развитие СЭГА отмечается только в 5-20% наблюдений¹. Клинические проявления опухолевого роста выявляются наиболее часто после 10 лет, а средний возраст пациентов составляет около 13 лет.

Предполагается, что СЭГА является «продолжением» развития СЭУ². Гистологические характеристики субэпендимальных узлов и СЭГА схожи^{1,3}.

СЭГА представляют собой группу гистологически доброкачественных и однородных по своей природе образований. Рост СЭГА очень медленный, малигнизация бывает крайне редко и рассматривается как исключение⁴. Были описаны единичные случаи озлокачествления СЭГА и превращение ее в анапластическую СЭГА^{5,6}. Фактически опухоли никогда не метастазируют⁷.

Опухоли располагаются около отверстия Монро с одной или 2-х сторон и в процессе роста приводят к ликвородинамическим нарушениям. Ввиду медленного роста опухоли, даже частичное их удаление гарантирует продолжительный безрецидивный период⁸. 15-летняя выживаемость у оперированных больных составляет 80%⁶.

Диагноз СЭГА при появлении признаков внутричерепной гипертензии не представляет трудностей и верифицируется на основании данных КТ и МРТ.

В ряде случаев бывает сложно отличить небольших размеров СЭГА в области отверстия Монро и типичный СЭУ, прогнозировать темпы роста образования и определить стратегию ведения пациента, т.е. выбрать хирургическое вмешательство или наблюдение.

Дифференциальный диагноз СЭГА с другими опухолями необходим в тех случаях, когда отсутствуют классические признаки туберозного склероза: нет типичных петрификатов на КТ или туберов на МРТ. Чаще всего приходится дифференцировать СЭГА с нейроцитомами, основной локализацией которых также является боковой желудочек и прозрачная перегородка. В отличие

от СЭГА, нейроцитомы больше размером, исходным местом их роста является прозрачная перегородка, течение болезни более быстрое, выраженная гидроцефалия сопровождается перивентрикулярным отеком.

Эпендимомы обычно исходят из эпендимы боковых желудочков и располагаются в боковых желудочках и прилежащем мозговом веществе, содержат множественные кисты, сопровождаются выраженным перитуморальным отеком.

Хориондипапилломы, как правило, располагаются в полости бокового желудочка, отчетливо связаны с сосудистым сплетением, равномерно накапливают контрастное вещество, обычно не имеют кистозных полостей и всегда сопровождаются развитием гидроцефалии.

Для своевременного выявления СЭГА, рекомендуется проводить динамические МРТ исследования головного мозга: если нет признаков СЭГА – 1 раз в 2-3 года; при наличии СЭГА проведение МРТ рекомендуется 1 раз в год; при зафиксированном росте опухоли – 1 раз в 6 месяцев. При выявлении СЭГА, МРТ исследование проводится с введением контрастного вещества.

Требования к проведению МРТ-исследования: прибор – не менее 1,5 Тесла; обязательно: T1 и T2-взвешенные изображения (ТВИ1, ТВИ2), изображения полученные с подавлением МРТ-сигнала от воды – FLAIR).

После достижения пациентом возраста 30 лет угрозы развития опухоли не отмечено. Если в динамике по данным МРТ, отмечается прогрессирование СЭГА (увеличение ее объема), даже в отсутствии симптомов внутричерепной гипертензии, необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства. При невозможности проведения нейрохирургического вмешательства при прогрессировании СЭГА – назначение эверолимуса⁹.

В качестве иллюстрации необходимости регулярных динамических МРТ-исследований, для регистрации появления СЭГА и наблюдением за ее ростом, представлены два КТ-снимка одного и того же ребенка в возрасте 2 и 7 лет (рис 1а, б).

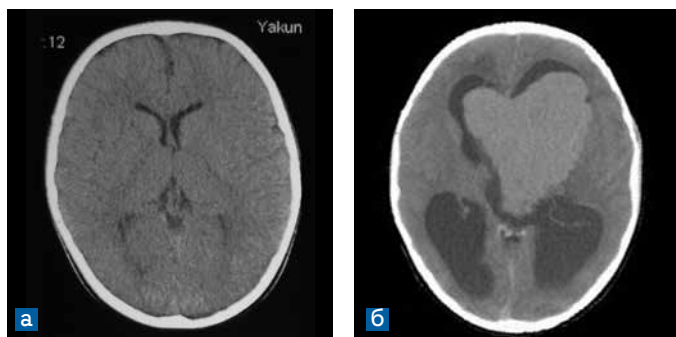


Рисунок 1. СЭГА – динамика интракраниальных образований: а) КТ в 2 года; б) КТ в 7 лет

Ранняя, до появления клинических симптомов, диагностика СЭГА важна, поскольку позволяет выполнить полное удаление опухоли до появления признаков повышения внутричерепного давления, снизить интраоперационную летальность и частоту послеоперационных осложнений.

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

Показаниями к хирургическому лечению СЭГА являются⁹:

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

СЭГА, приведшая к появлению клинических симптомов:

- появление признаков повышенного внутричерепного давления (головные боли, рвота; появление очаговой неврологической симптоматики, ухудшение зрения);
- нарушения поведения;
- ухудшение когнитивной функции;
- учащение эпилептических приступов.

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, внутрижелудочкового кровотока;
2. Рост СЭГА, сопровождающийся ухудшением течения эпилепсии;
3. СЭГА большого размера, которые могут деформировать отверстие Монро, что затрудняет удаление опухоли и гемостаз во время операции в непосредственной близости других структур (свод, каудальные ядра, эпендима, 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.

В послеоперационном периоде могут наблюдаться следующие осложнения: преходящий гемипарез (10-12%), стойкий моторный дефицит (6-12,5%), выраженный интеллектуальный дефицит (5%), кровотечение, требующие повторного хирургического вмешательства (13-20%), потеря зрения (20%), острая послеоперационная гидроцефалия (10-20%). Продолженный рост опухоли возможен, если опухоль была удалена не полностью (особое расположение или большой размер). При низком риске осложнений, операцию можно провести повторно^{10,11}.

Послеоперационных осложнений меньше и реже возобновляется рост СЭГА, если:

- возраст ребенка 11 лет и меньше;
- диаметр опухоли менее 3-х см;
- если операция проведена до появления очаговой неврологической симптоматики.

В том случае, если нейрохирургическое лечение СЭГА невозможно или сопряжено с большим риском, пациентам назначается эверолимус.

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy), назначение эверолимуса при СЭГА показано пациентам, имеющим СЭГА, ассоциированную с туберозным склерозом, если выполнение операции невозможно, а именно:

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

Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса представлен на рисунке 16.



Рисунок 16. Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса у пациентов с СЭГА, обусловленных туберозным склерозом¹⁰⁻¹³.

С 1989 по 2015 года в НИИ нейрохирургии РАМН были обследованы и прооперированы по поводу СЭГА или сопутствующей гидроцефалии 59 пациентов с верифицированным диагнозом ТС.

Средний возраст пациентов – 16,4 года (от 4 до 47 лет). Детей было 40, пациентов старше 16 лет – 19.

У всех пациентов диагноз ТС основывался на международных критериях и был в ранге «несомненного диагноза».

Поводом для обращения в институт было развитие гипертензионного синдрома, обусловленного объемным образованием бокового желудочка.

Средняя давность болезни от момента появления первых проявлений ТС до развития гипертензионной симптоматики составила в среднем 7 лет. Давность гипертензионной симптоматики варьировала от 3 месяцев до 11 лет.

Деменцией и эпилептическими пароксизмами различной структуры страдали 29 больных. У 6 больных симптоматическая эпилепсия не сопровождалась нарушением интеллекта. Манифестация судорожных приступов происходила, в возрасте от 1,5 месяцев до 12 лет, Эпилепсия характеризовалась фармакорезистентностью. Кожные проявления ТС были выявлены у 27 пациентов.

У 26 больных не было ни кожных проявлений, ни эпилептических приступов, ни нарушений интеллекта. Диагноз ТС в этой подгруппе пациентов был установлен уже в Институте на основании рентгенологической картины и идентификации опухоли бокового желудочка.

На КТ СЭГА представляла собой очаг практически изоинтенсивной плотности с включениями кальцинатов, иногда и с мелкими очагами пониженной плотности за счет содержания кистозных компонентов (рис. 2 а, б).

В 4-х наблюдениях кисты были больших размеров и располагались по краю опухоли. Контрастное вещество накапливалось в солидной части опухоли и стенке кисты. Во всех случаях выявлялись петрифици-

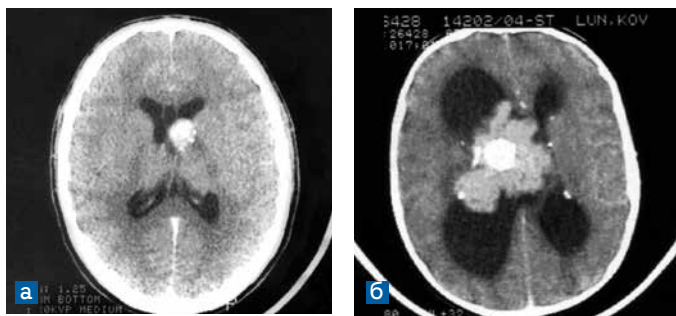


Рисунок 2. а) КТ с контрастным усилением. СЭГА в области отверстия Монро слева, визуализируется очаг небольших размеров в области отверстия Монро, равномерно накапливающий контраст, умеренно выраженная гидроцефалия; б) КТ с контрастным усилением. Гигантская опухоль бокового желудочка с крупными петрификатами, множественные субэпендимарные петрификаты

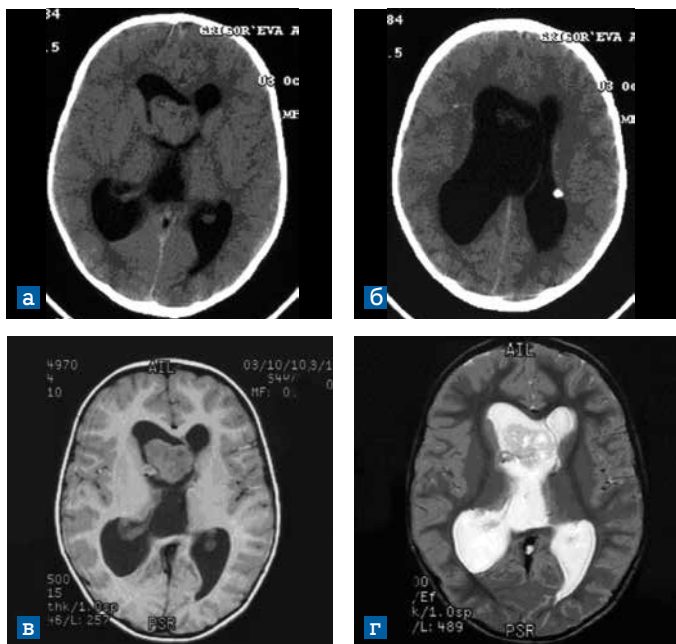


Рисунок 3. СЭГА области отверстия Монро и переднего рога правого бокового желудочка: а, б) КТ до и после введения контраста: изоденная опухоль, выраженная асимметричная гидроцефалия; в, г) МРТ (Т1,Т2) до введения контрастного вещества

каты в стенках боковых желудочков с излюбленной локализацией в области отверстий Монро (рис. 3 а, б).

При МРТ в T2 и T1 режимах опухоль была изоинтенсивна ткани мозга с мелкими кистозными полостями в строме, крупная кистозный, как и при КТ, выявлена в 4 случаях (рис. 3 в, г). Контрастное вещество равномерно накапливалось в плотной части опухоли, очерчивая край опухоли, прилежащий к мозговым структурам.

МР-томография, по сравнению с КТ, более информативна в плане визуализации топографии опухоли.

СЭГА у всех больных располагалась в области отверстия Монро, с одной или двух сторон. Достигая больших размеров, они занимали практически весь передний рог бокового желудочка, захватывали область прозрачной перегородки и мозолистого тела, проникали в 3 и противоположный боковой желудочки. Опухоль инфильтрировала стенку бокового желудочка в месте исходного роста – у отверстия Монро.

У трети больных (36%) опухоли были гигантских размеров (диаметр более 5 см) (рис. 4 а, б), у 53% диаметр опухоли составлял 3-5 см; и только у 10% больных опухоль была небольших размеров (диаметр меньше 3 см). Выявлена четкая зависимость между размерами опухоли и давностью болезни (табл. 1).

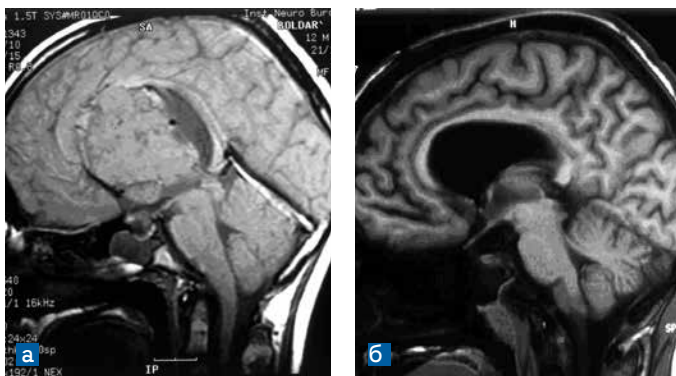


Рисунок 4. Гигантская СЭГА правого бокового и III желудочка – МРТ (T1) без контрастного усиления: а) до операции; б) после радикального удаления опухоли

Таблица 1.

Зависимость давности гипертензионной симптоматики и радикальности операций от размеров опухоли:

	Размеры опухоли		
	< 3 см	3-5 см	> 5 см
Кол-во наблюдений	6 (10,3%)	31 (53,4%)	21 (36,2%)
Давность заболевания (годы)	1 год	1,5 года	2,7 года
	Радикальность операции		
Тотальная (N)	5	18	2
Субтотальная (N)	1	9	6
Частичная (Г)	0	4	13

Гидроцефалия, обусловленная одно- или двусторонней обструкцией отверстий Монро была выявлена в 54 случаях, из них в 39 наблюдениях гидроцефалия была асимметричной, а в 15 – симметричной. Несмотря на выраженное расширение боковых желудочков, перивентрикулярный отек был выявлен в 20 случаях, что свидетельствовало о быстром прогрессировании процесса. Только у 2 больных размеры желудочковой системы были практически в пределах нормы, хотя выявлялась их незначительная асимметрия. Клинические проявления гипертензионного синдрома в этих 2-х случаях были обусловлены переходящей окклюзией отверстия Монро.

У 48 пациентов было проведено прямое хирургическое удаление опухоли внутрижелудочковой локализации. В 6 случаях этому предшествовали ликворошунтирующие операции, выполненные еще до поступления в институт. Необходимость операции на ликворной системе диктовалась тяжелым состоянием больных в связи с выраженностью гипертензионной симптоматики.

В одном наблюдении хирургическое лечение ограничилось только шунтирующей операцией (у ребенка был

«выраженный интеллектуальный дефицит» и длительно существующая фармакорезистентная эпилепсия).

Удаление опухоли осуществлялось через передний транскаллезный доступ (72,9%) (рис. 6), транскортикальный доступ (21,6%) или комбинированный доступ (5,4%).

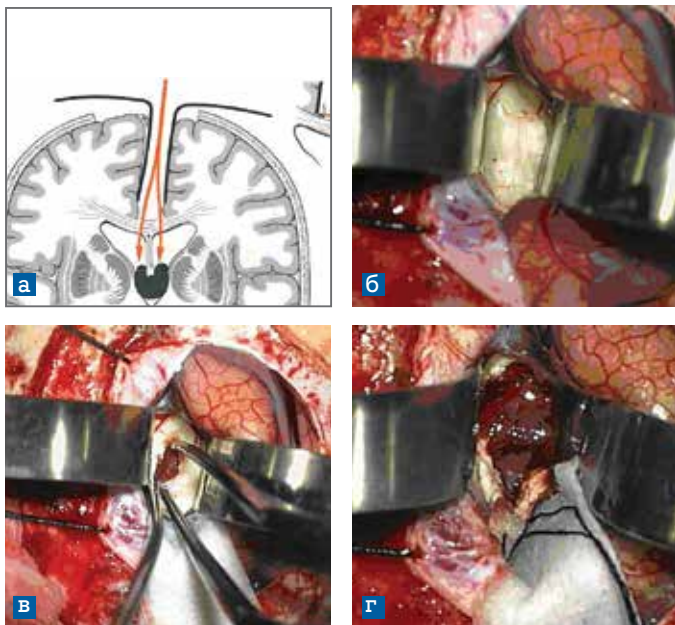


Рисунок 6. Транскаллезный доступ: а) схема транскаллезного доступа, обеспечивающего доступ обоим боковым желудочкам; Интраоперационные фото (вид через операционный микроскоп; б) осуществлен межполушарный подход, визуализировано мозолистое тело; в) выполнена каллезотомия, в глубине раны – верхний полюс опухоли (СЭГА) в правом боковом желудочке, г) с использованием микрохирургической техники проводится удаление опухоли бокового желудочка

Интраоперационно макроскопически обычно опухоль имела вид хорошо отграниченного узла серо-розового цвета, расположенного в области отверстия Монро, исходила из области головки хвостатого ядра. Консистенция опухоли варьировала: часто она была мягкая и легко уходила в вакуумный отсос, реже она была более плотной и удалялась с трудом.

Резекция опухоли осуществлялась путем кускования. Первым этапом практически всегда удаляли центральную часть опухоли, производя так называемый debulking, затем уже удалялись латерально расположенные остатки.

Несмотря на доброкачественный характер СЭГА, в 36 случаях прилегающие мозговые структуры были инфильтрированы опухолью. В местах инфильтрации эпендима желудочков не определялась.

В структуру опухоли были включены сосуды разного калибра, нередко крупные венозные сосуды. Кровоснабжение опухоли осуществлялось из медиальных стриарных артерий бассейна ПМА и боковых стриарных артерий бассейна СМА. Эти сосуды создавали риск значительного кровотечения в процессе удаления опухоли, т.к. они входили в опухоль снизу и не могли быть коагулированы до удаления большей части опухоли.

При коагуляции и клипировании крупных вен проявлялась особая осторожность в связи с возможным нарушением кровообращения в прилежащих структурах мозга, в частности, в подкорковых узлах. При всех возможных вариантах распространения опухоли одной из основных задач являлось освобождение отверстия Монро и сохранение внутренних вен мозга и венозного угла.

После удаления опухоли, как правило, образовывалась больших размеров полость. Мозг резко западал, прозрачная перегородка часто выглядела поврежденной опухолью.

Микроскопически опухоль (СЭГА) построена из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрически расположенным ядром, возможна многоядерность. В субэпендимарных астроцитах имеется большое количество тонкостенных сосудов без пролиферации эндотелия. Опухолевые клетки склонны формировать периваскулярные скопления. Несмотря на наличие полиморфноядерных и гигантских клеток, субэпендимарные гигантоклеточные астроцитомы являются абсолютно доброкачественными. Во всех случаях были выявлены единичные фигуры митозов, других признаков биологической агрессии не выявлено (рис. 5).

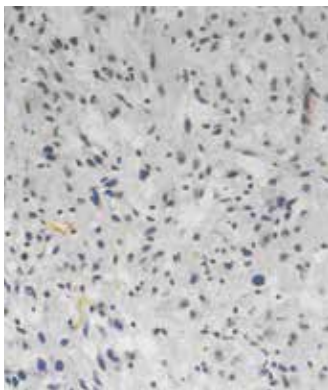


Рисунок 5. Микроскопическая картина гистологического препарата окрашенного гематоксилином и эозином

Полученная во всех образцах, окрашенных гематоксилином и эозином, гистологическая картина опухолей существенно не различалась.

Проведенное иммуногистохимическое исследование показало, что индекс мечения Ki-67 варьировал незначительно в пределах 2-3%. Эпипротейн p53 во всех образцах отсутствовал. Эпипротейн p 27 и p14 был выявлен в подавляющем большинстве опухолей, что свидетельствует о делеции гена или эпигенетическом ингибировании. Признаки апоптоза выявлены в единичных клетках и его индекс составил $<0,01\%$.

Все исследованные образцы опухолей оказались и иммунофенотипически гомогенными. Для прогноза темпов роста опухоли и определения ее агрессивности необходимо дальнейшее проведение молекулярно-генетических и генетических исследований.

Опухоль удалось удалить полностью в 43,1% случаев, субтотальное удаление произведено в 27,6%, частичное – 29,3% (рис. 3). Радикальность операции в значительной степени определялась размерами опухоли. Тотальное удаление образований размером более 5 см удавалось крайне редко (табл. 1).

У 44 больных гипертензионный синдром после операции быстро регрессировал.

Проведение шунтирующих операций после удаления опухоли потребовалось в 6 случаях. В 1 наблюдении

нии, ввиду неполного удаления опухоли, сохранялась окклюзия отверстия Монро. В 3 случаях после удаления опухоли и ликвидации окклюзии ликворных путей развилась арезорбтивная сообщающаяся гидроцефалия.

Послеоперационные осложнения:

- развитие большой эпидуральной гематомы, потребовавшей ревизии операционной раны и удалением гематомы (1 пациент);
- образование гематомы в ложе удаленной опухоли со скоплением крови в полости бокового желудочка (3 пациента), по поводу чего были предприняты повторные хирургические вмешательства (3 пациента);
- инфекционно-воспалительные осложнения (2 пациента, один из них которых скончался).

Среди осложнений следует отметить развитие амавроза на фоне атрофии зрительных нервов (2 наблюдения), что было обусловлено проведением операции на фоне уже крайне выраженных проявлений внутричерепной гипертензии, что сопровождалось отеком дисков зрительных нервов с кровоизлияниями.

У 3 больных в раннем послеоперационном периоде появились признаки поражения пирамидных трактов, обусловленные, вероятно, ишемическими изменениями. Спустя месяц после операции эти симптомы регрессировали.

Удаление СЭГА никак не сказывалось на структуре и выраженности пароксизмальной симптоматики и интеллектуальных функциях.

Отдаленные результаты лечения прослежены в 31 случае. Длительность катamnестического наблюдения от 6 месяцев до 10 лет, в среднем 2,5 года.

Продолженный рост опухоли выявлен у 4 больных в сроки от 2 до 6 лет после операции, что клинически проявилось гипертензионной симптоматикой. У всех из них первоначально произведено лишь парциальное удаление опухоли. Все 4 больных были повторно оперированы по поводу продолженного роста опухоли, повторное удаление опухоли было субтотальным.

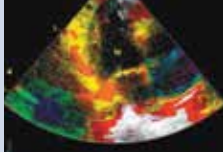
Заключение:

- У больных с туберозным склерозом существует риск развития внутрижелудочковых опухолей области отверстия Монро (СЭГА), что клинически проявляется развитием окклюзионной симптоматики;
- Все больные с туберозным склерозом нуждаются в ежегодном проведении КТ или МРТ исследования с целью выявления СЭГА на ранних этапах;
- Методом выбора в лечении опухолей боковых желудочков при ТС является хирургическое удаление опухоли;
- Радикальность удаления опухоли сопряжена с ее размерами. Вероятность тотального или субтотального удаления опухоли наибольшая при размерах опухоли менее 5 см.

Литература

1. Roach E.S., Kerr J., Mendelsohn D., et al: Detection of tuberous sclerosis in parents by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1991; 41: 262-265.
2. Nabbout R., Santos M, Rolland Y, et al: Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:370-375.
3. Fujiwara S. Subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. Do subependymal nodules grow? *Childs Nerv Syst*. 1989 Feb;5(1):43-4.
4. Brown J.M.: Tuberosc sclerosis with malignant astrocytoma: Report of cases. *Med J Aust*. 1975;1:811-814.
5. Matsumura H., Takimoto H., Shimada N., et al: Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *NeurolMed Chir*. 1998; 38:287-291.
6. Shepherd C.W., Scheithauer B.W., Gomez M.R., et al: Subependymal giant cell astrocytoma: a clinical, pathological, and flow cytometric study. *Neurosurgery* 28:864-868, 1991.
7. Telfeian A.E. et al. Subependymal giant cell astrocytoma with cranial and spinal metastases in a patient with tuberous sclerosis. Case report. *J Neurosurg*. 2004; May:100 (Suppl Pediatrics):498-500.
8. Rudnik P.A. et al. Tuberous sclerosis complex and astrocytoma. Report of a case with successful removal of the neoplasm. *JAMA*. 1961;Oct 7:178:73-5.
9. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.А., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; N3 (том 114):58-74.
10. 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.

11. Jozwiak S. et al. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013;1-5.
12. Krueger D.A., Care M.M., Holland K., et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1801-11.
13. Beaumont T.L. et al. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst*. 2012;28:963-968.



10

глава

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ У ДЕТЕЙ

В.В. БЕРЕЗНИЦКАЯ, Е.Г. ВЕРЧЕНКО

Туберозный склероз – аутосомно-доминантная болезнь, для которой характерно возникновение гамартом в различных органах. Изменения сердечно-сосудистой системы при туберозном склерозе проявляются развитием рабдомиом сердца. Рабдомиомы сердца относятся к основным диагностическим критериям туберозного склероза. Нередко служат первым клиническим признаком болезни, предшествуя появлению других симптомов^{1,2}, так как они хорошо диагностируются внутритробно при плановом ультразвуковом обследовании плода^{3,4} (рис. 1). Рабдомиома является наиболее часто встречаемой в детском возрасте первичной опухолью сердца: на ее долю приходится 36-42% опухолей, выявляемых на аутопсии и 60-79% первичных опухолей сердца в клинической практике⁵⁻⁹. Частота случаев сердечных рабдомиом составляет 0,002-0,25% всех аутопсий, 0,02-0,08% среди новорожденных детей, а также 0,12% в пренатальных обзорах¹⁰. Среди всех изменений сердца, диагностируемых во время пренатального ультразвукового исследования, частота рабдомиом составляет около 1%¹¹. На долю рабдомиом приходится 75% всех опухолей сердца, диагностируемых на первом году жизни¹¹.

При выявлении рабдомиомы у новорожденного в 51% – 81% – 96% случаев в дальнейшем диагностируют туберозный склероз^{5,12,13,14,15,16}. А при диагностике туберозного склероза по другим признакам в 48-67% случаев обнаруживаются рабдомиомы сердца^{12,17}. Наиболее высокая частота диагностирования рабдомиом сердца при туберозном склерозе наблюдается у новорожденных – до 90%, у взрослых – 20%.

У более 50% детей с установленным диагнозом туберозный склероз врачи подтверждают семейные случаи



Рисунок 1. Эхокардиограмма плода четырехкамерная позиция на 27 неделе гестации. Множественные гомогенные рабдомиомы визуализируются, включая объемное образование в правом предсердии (1), рабдомиома в межжелудочковой перегородке (2), в верхушке правого желудочка (3). LA левое предсердие; LV левый желудочек; RA правое предсердие; RV правый желудочек. (Иллюстрация взята из статьи Var-Cohen Y, Silka M.J., Sklansky M.S. Neonatal tuberous sclerosis and multiple cardiac arrhythmias. *Circulation*.2007; 115: e395- e397)

заболевания, это значит, что один или оба родителя имеют мягкую форму туберозного склероза. В некоторых случаях диагноз родителям ставится после выявления рабдомиома у ребенка или плода. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Для остальных 50% пациентов причиной болезни является новая мутация¹⁸.

Генетический анализ выявляет два гена, ответственных за симптомокомплекс туберозного склероза. TSC-1 ген на хромосоме 9q34 кодирует протеин гамартин, и ген TSC-2 на 16p13 хромосоме – туберин¹⁹. Эти белки являются генами супрессорами, регулирующими рост и дифференцировку развивающихся кардиомиоцитов. Отмечено, что рабдомиомы чаще встречаются при мутации в TSC2 гене (54%), чем при TSC1 (20%). Для TSC2 мутации характерны более серьезные клинические проявления, возможное прогрессирование болезни¹⁷. Спорадическое возникновение рабдоми-

ом в сердце может объясняться изменением функции гена TSC2, не приводящим к развитию всего комплекса туберозного склероза²⁰.

Клинико-морфологические особенности рабдомиом в детском возрасте

Рабдомиомы относятся к так называемым гамартомам (греч. Hamartia – ошибка, изъян; термин в 1904 г. предложил Альбрехт (E. Albrecht) – опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития, возникающую в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов. Внешне рабдомиомы могут быть округлой или неправильной формы, похожими на «цветную капусту», визуальны всегда четко отделены от окружающих тканей (рис. 2). Характеризуются, как правило, смешанным интракстрамуральным (глубоко проникая в миокард желудочков) или экстрамуральным ростом. По размерам рабдомиомы варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. 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 не проявляют митотической активности и атипизма клеток, никогда не малигнизируются и не метастазируют.



Рисунок 2. Макропрепарат сердца, рабдомиома в виде белого узелка в миокарде. (Из: Flood T.A., Veinot J. P. Cardiac Rhabdomyoma. <http://emedicine.medscape.com/article/1612571-overview>)

По количеству рабдомиоматозные образования могут быть в виде единичных узлов (редко) или множественными (45-92%)^{17,21}. Локализоваться могут во всех отделах сердца^{22,23}, включая клапанный аппарат сердца²⁴. Как правило, они располагаются в желудочках, чаще в левом желудочке (68-100%), чем в правом (66-81%), в межжелудочковой перегородке (38%), могут обнаруживаться в папиллярных мышцах. В очень редких случаях рабдомиомы могут локализоваться в предсердиях (рис. 3), в межпредсердной перегородке (рис. 4), у соединения

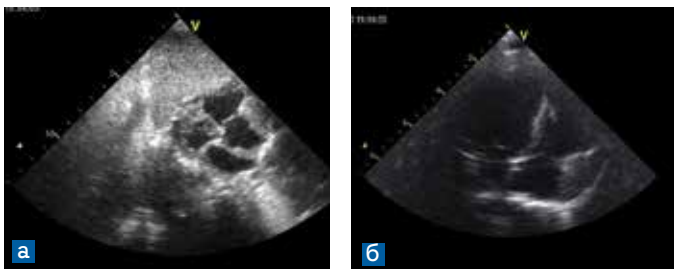


Рисунок 3. Рабдомиома боковой стенки правого предсердия у ребенка с туберозным склерозом. *а)* эхокардиограмма из субэпигастрального доступа, длинная ось сердца; *б)* из нестандартной верхушечной позиции по длинной оси ПЖ

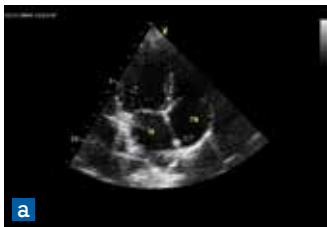


Рисунок 4. Эхокардиограмма одиночной небольшой рабдомиомы в межпредсердной перегородке (указана стрелкой). *а)* в стандартной апикальной четырехкамерной позиции; *б)* в режиме 3D реконструкции



правого предсердия с полыми венами, а также на эпикардиальной поверхности сердца²⁵ (рис. 5). По связи с миокардом чаще бывают внутрисполостными (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 плохо сокращающейся тканью и имитирующие кардиомиопатию²³ (рис. 6, 7).

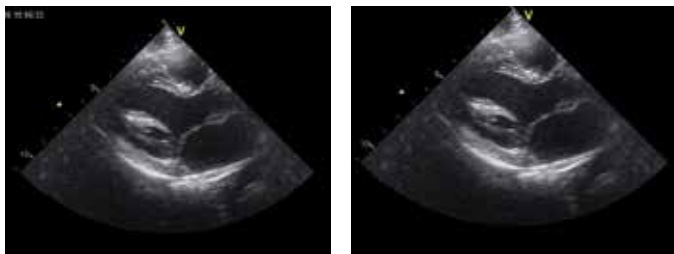


Рисунок 5. Эхокардиограммы в парастеральной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ, большая рабдомиома расположена субэпикардиально за нижней, задней и боковой стенкой ЛЖ

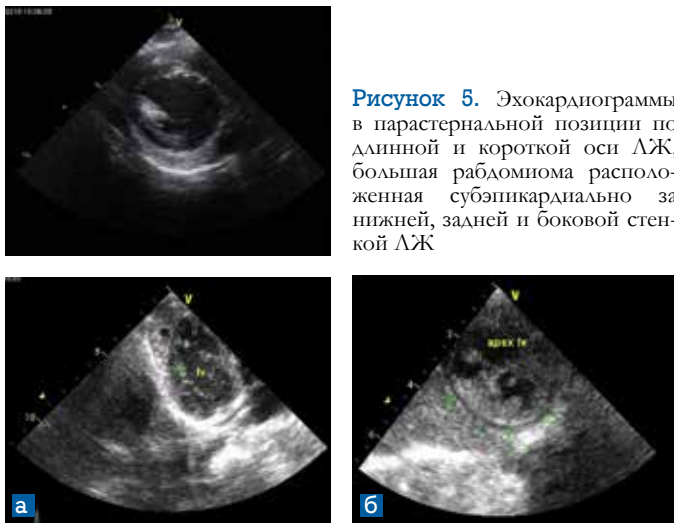


Рисунок 6. Эхокардиограммы ребенка с диффузной рабдомиомой ЛЖ (указана стрелкой): *a*) в нестандартной апикальной двухкамерной позиции; *б*) в стандартной парастеральной позиции короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц с четкой границей между здоровым миокардом и тканью рабдомиомы (указана стрелками)

Гистологически рабдомиома выглядит отчетливо отграниченным от нормального миокарда узлом, без капсулы (рис. 8). Характерным является наличие «паукообразных» клеток астроцитов – увеличенных округлых или полигональных, вакуолизированных, наполненных гликогеном, мукополисахаридами, с центральнорасположенным или эксцентричным ядром, зернистой цитоплазмой, встречающимися в цитоплазме миофибриллами с поперечной исчерченностью, и тонкими

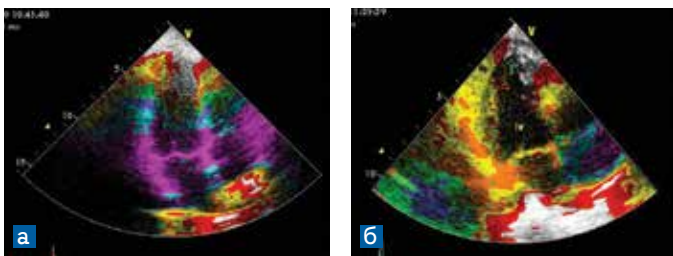


Рисунок 7. А и Б. Эхокардиограмма отслеживания движения тканей в режиме тканевого следа (Tissue tracking): а) нормальное движение тканей с распределением цвета от фиолетового в базальном отделе желудочков (соответствует максимальной амплитуде движения 10-12 мм) до белого цвета в области верхушки (соответствует минимальной амплитуде движения); б) резкое нарушение движения тканей левого желудочка при диффузной рабдомиоме левого желудочка (желто-оранжевая окраска) на фоне нормального движения миокарда правого желудочка (фиолетовый цвет в базальных отделах)

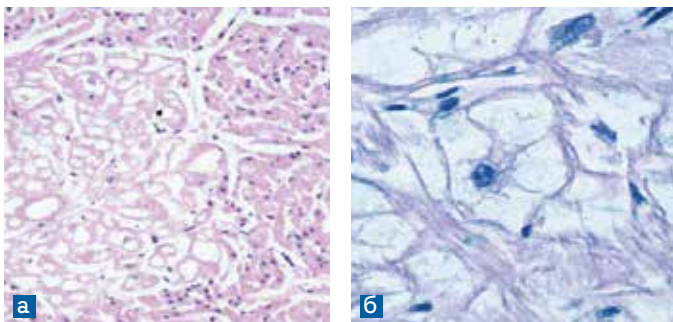


Рисунок 8. Гистологические препараты рабдомиомы: а) опухоль занимает левую часть изображения, клетки рабдомиомы хорошо отличимы от нормального миокарда; б) типичные «паукообразные» клетки. (Из: Flood T.A., Veinot J. P. Cardiac Rhabdomyoma. <http://emedicine.medscape.com/article/1612571-overview>)

эозинофильными вытяжениями цитоплазмы, идущими от ядра к клеточной мембране. Клетки на препаратах выглядят со светлой цитоплазмой из-за потери гликогена при стандартной технике изготовления препарата. Эти клетки представляют собой дегенерированные рабдомициты. Они могут выявляться небольшими скоплениями в миокарде или группироваться с образованием больших узлов. «Паукообразные» клетки окружены нормальными кардиомиоцитами²⁵.

При электронной микроскопии цитоплазма клеток рабдомиомы наполнена гликогеном и мелкими митохондриями, с бедно развитыми T-тубулами и фрагментированными саркомерами²⁵.

Иммуногистохимически клетки рабдомиомы проявляют сильную экспрессию к маркерам поперечно-полосатой мышцы, включая актин, миоглобин, виментин, десмин. Также определяются положительные реакции на убихитин, гамартин и туберин. Маркеры пролиферации, такие как MIB-1, отрицательны.

Особенности химического состава ткани рабдомиомы дают характерную диагностическую картину при проведении компьютерной томографии: ткань опухоли сходна по характеристике с миокардом при гликогенозе II типа за счет накопления гликогена²⁶. Большие рабдомиомы изредка претерпевают жировое перерождение. Фиброз и кальцификация рабдомиом встречаются редко.

Замечено, что рабдомиомы сердца плода, как правило, быстро увеличиваются во время второй половины беременности, достигая максимальных величин к 32 неделе гестации, замедляя свой рост к моменту рождения, и останавливаются в росте после рождения. Затем они постепенно уменьшаются в размерах (в 50% случаев) и со временем даже могут исчезать (до 18% случаев)¹⁷. Маленькие опухоли обычно растут пропорционально росту плода, большие могут расти быстрее и приводить к обструкции кровотока, сердечной недостаточности и неиммунной водянке плода. Регрессия опухоли обычно происходит в раннем возрасте: до 4 лет в 70%, в более

старшем возрасте подвергается обратному развитию лишь 17% опухолей^{22,27}. Регресс опухолей может наблюдаться как в размере, так и в их количестве. Возможное регрессирование опухоли не зависит от начальных размеров, числа и локализации. (рис. 9). Рост рабдомиом контролируется регуляторными белками – гамартином и туберином. После 32 недели гестации в клетках рабдомиомы запускается процесс апоптоза под воздействием регуляторного протеина убихитина, представленного в большом количестве в рабдиомиоме. Убихитин стимулирует распад миофиламентов, а начавшийся апоптоз приводит регрессии опухоли²⁵.

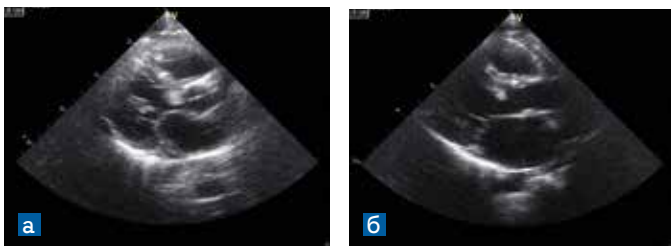


Рисунок 9. Эхокардиограмма из парастеральной позиции длинной оси ЛЖ; динамика абсолютных и относительных размеров рабдиомиомы выводяного тракта ЛЖ: а) возраст ребенка 5 месяцев, б) возраст 3,5 года

Описано прогрессирование с увеличением размеров или возникновением новых опухолей (3,9%) у лиц женского пола в пубертатном периоде¹⁷, что предположительно объясняется гормональной перестройкой в этом возрасте, аналогичной на пике роста рабдиомиом в 2-м триместре беременности на фоне воздействия материнских трансплацентарных эстрогенов.

Диагностика рабдиомиом в педиатрии

Внутриутробная диагностика рабдиомиом является рутинным пренатальным ультразвуковым обследованием, которое позволяет выявить опухоль сердца начиная с 20-21 недели гестации. Рабдиомиомы на ультразвуке в неонатальном периоде и в первые годы жизни ребенка визуализируются как ограниченные гомогенные обра-

зования в полостях сердца или в миокарде более высокой эхогенности по сравнению с миокардом (рис. 10). Впоследствии при длительном динамическом ультразвуковом наблюдении в большинстве случаев на фоне регрессии рабдомиом они претерпевают видимые изменения и у старших детей обычно выглядят небольшими гиперэхогенными образованиями в толще миокарда, прилегающими к нему, или в виде мелких вкраплений в трабекулы желудочков (рис. 11).

Во всех случаях внутриутробной диагностики опухоли у новорожденного должен быть исключен туберозный склероз даже при отсутствии семейного анамнеза²⁷. Небольшие опухоли могут быть не видны до 22 недели гестации, поэтому если известна семейная история, рекомендовано серийное повторное УЗИ через 4 недели начиная с 20-22 недели, с особым акцентом на сердце, нервную систему и почки. Необходимо определить количество опухолей, локализацию, размеры, потенци-

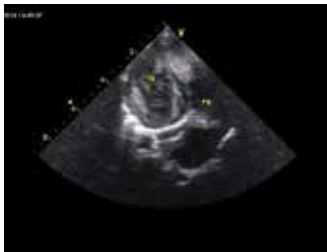


Рисунок 10. Эхокардиограмма в нестандартной апикальной четырехкамерной позиции. Множественные рабдомиомы различных размеров в правом и левом желудочках (указаны стрелками) у ребенка 6 месяцев

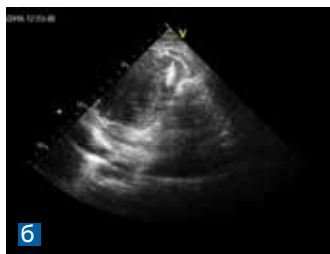
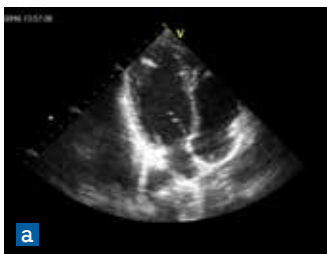


Рисунок 11. Эхокардиограммы детей подросткового возраста. а) стандартная апикальная 4-х камерная позиция, ребенок 16 лет; гиперэхогенная рабдомиома в трабекуле верхушечного отдела ЛЖ. б) нестандартная верхушечная позиция длинной оси ПЖ, ребенок 14 лет, гиперэхогенная рабдомиома в трабекулах верхушки ПЖ

альную возможность вызвать обструкцию кровотока и нарушение функции сердца. Неблагоприятным считается выявление рабдомиом более 2 см в диаметре. Также необходимо оценить ритм сердца для исключения аритмии, тахикардии или блокады.

Так как большинство рабдомиом являются множественными, подтверждение характера опухоли и диагноза «туберозный склероз» в этих случаях несомненно и возможно без гистологического анализа^{2,15}. Также подтверждают рабдомиому множественные или одиночные опухоли в сочетании с поражением других органов (центральная нервная система, почки, кожа). Диагноз несомненен и в случае одиночной опухоли в сочетании с семейным анамнезом туберозного склероза²¹. Установление основного диагноза «туберозный склероз» автоматически определяет прогноз опухоли сердца. Дополнительная диагностика проводится в случае клинически значимой одиночной опухоли и отсутствия уверенности в диагнозе туберозный склероз.

При проведении ультразвуковой диагностики могут возникать трудности в поиске рабдомиом. Это связано как с техническими особенностями различных аппаратов и наличием соответствующих датчиков, так и с квалификацией и опытом врача-исследователя. Для более контрастной визуализации рабдомиом может быть полезным исследование на нескольких частотах, дополнительное использование более высоких частотных характеристик датчика и режима второй гармоники (рис. 12). Не всегда возможно увидеть мелкие опухолевидные образования, особенно в участках миокарда, обычно труднодоступных для эхокардиографической визуализации.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), обладая высоким пространственным и контрастным разрешением, позволяют уточнить локализацию и количество рабдомиом, которых нередко оказывается больше, чем по данным ультразвукового исследования^{21,23,25,26,29-31}. Это особенно

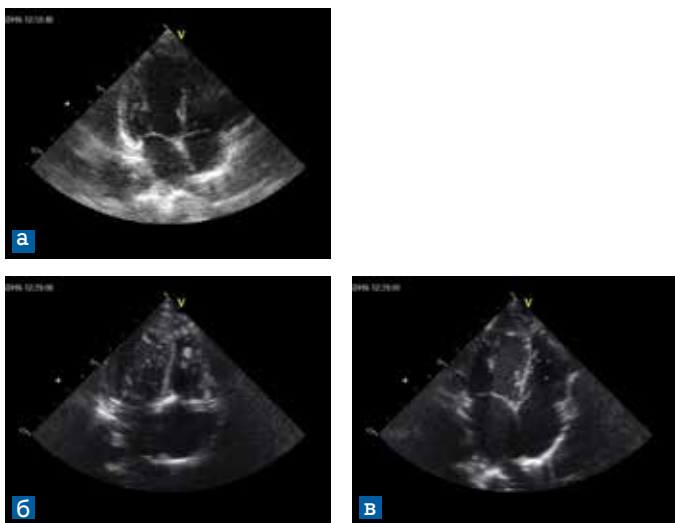


Рисунок 12. а) Эхокардиограмма в стандартной апикальной четырехкамерной позиции: – в обычном режиме (частота датчика 4,1 МГц): неоднородность эхо-структуры миокарда ЛЖ, подозрение на рабдомиому в базальном сегменте межжелудочковой перегородки и в папиллярной мышце; б, в) Эхокардиограмма в стандартной апикальной четырехкамерной позиции: в гармоническом режиме (частота датчика 7,2/3,6МГц), отчетливо визуализируются множественные рабдомиомы в ЛЖ в папиллярных мышцах и у основания трабекул в базальном сегменте межжелудочковой перегородки, в трабекулах верхушки ПЖ

важно в случаях планирования хирургического вмешательства. Нередко при этом дополнительно выявляются образования в зонах, плохо доступных на ультразвуковом исследовании – у свободной стенки правого желудочка, в области верхушки правого желудочка²⁶. Важная информация – определение степени распространения в миокард, поскольку эти методики позволяют определить границу опухоли и рабочего миокарда²¹. При КТ и МРТ можно дополнительно получить тканевую характеристику опухоли, что особенно важно в дифференциальной диагностике с другими видами опухолей³². На КТ рабдомиома имеет большую плотность по сравнению с миокардом²⁶. На МРТ рабдомиома визуализируется как образование с изоинтенсивным МР-сигналом на T1 и

нарастанием интенсивности сигнала от опухоли на T2 последовательности²¹. Эти методы также позволяют выявлять вовлечение головного мозга, почек, печени.

Наиболее часто приходится дифференцировать рабдомиомы с фибромой, второй по частоте встречаемости опухоли у детей. Сердечные фибромы расположены в миокарде (обычно желудочке) и часто выступают в просвет камеры. Они являются плотными или эластичными, не имеют признаков кровоизлияния или некроза. В ткани обычно присутствуют кальцификаты. Микроскопические признаки фибромы включают наличие плотных фибробластов и коллагена. Эластичные волокна могут быть идентифицированы с использованием специальных красителей²⁶.

Другие первичные опухоли сердца плода включают миксому, тератому и гемангиому²⁸. Миксомы являются производными эндокарда, не проникают в толщу миокарда, обычно располагаются в левом предсердии со стороны межпредсердной перегородки, могут быть плотными и дольчатыми или рыхлым железистыми с неправильной формой. Они умеренно экзогенны на ультразвуковом исследовании. Клетки миксомы обладают обильной эозинофильной цитоплазмой и имеют нечеткие границы клеток. Характерны фиброз, кальциноз и тромбоз, в 10% случаев наблюдаются признаки экстрамедуллярного кроветворения.

Тератомы являются экстракардиальными массами, расположены в полости перикарда и, как правило, сопровождаются экссудативным перикардитом. Они состоят из комплекса кистозных и твердых компонентов. На гистологии выявляются зрелые производные всех зародышевых листков (энтодермы, эктодермы и мезодермы): скелетные мышцы, хрящи, ткань печени, поджелудочной железы и другие компоненты, которые могут быть легко идентифицированы на ультразвукографии.

Сердечные гемангиомы могут наблюдаться в любой камере, чаще в правом предсердии. Их микроскопи-

ческие особенности разнообразны. Сердечные гемангиомы могут состоять из нескольких тонкостенных эктазированных сосудов (кавернозные гемангиомы), несколько более мелких капилляроподобных сосудов (капиллярная гемангиома) или толстостенных дисплазированных артерий, капилляров и венopodobных сосудов (артериовенозная гемангиома). Могут быть как интрамуральными, так и эндокардиальными. На УЗИ гемангиомы демонстрируют сложную эхогенность с кистозными и плотными областями, с признаками обызвествления.

Клинические проявления рабдомиомы сердца у детей

Преобладающее большинство детей (50-80%) с туберозным склерозом и документированными при рождении рабдомиомами не имеют клинических проявлений со стороны сердца^{17,22}. Клинические симптомы рабдомиом у детей различны в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основные симптомы – сердечная недостаточность (в 5,4% случаев), предсердные и желудочковые аритмии (23%)¹⁷ и блокады сердца, шумы (14,9%), жидкость в перикарде, кардиомегалия; описаны смертельные случаи, как от сердечной недостаточности, так и на фоне нарушений сердечного ритма, включая внутриутробную гибель плода^{4,33}. Если симптоматика не носит драматический характер и поддается медикаментозной коррекции, то обычно происходит улучшение состояния или полное восстановление функции сердца на фоне регрессии опухоли и относительного роста сердца.

Наиболее тяжелые клинические проявления возникают у плода или в периоде новорожденности. У плода обычно это тяжелая сердечная недостаточность вплоть до водянки^{12,34}. В основе механизма развития тяжелой сердечной недостаточности в преобладающем большинстве случаев лежит обструкция полостей сердца опухолью больших размеров (более двух сантиметров в диаметре) с резким уменьшением объема пораженной

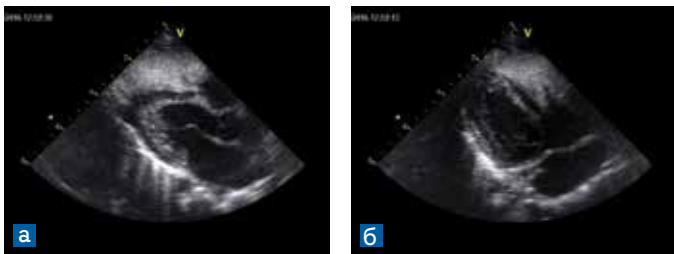


Рисунок 13. Гигантская рабдомиома правого желудочка у ребенка 6 месяцев. *а)* парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ; *б)* верхушечная позиция длинная ось ПЖ

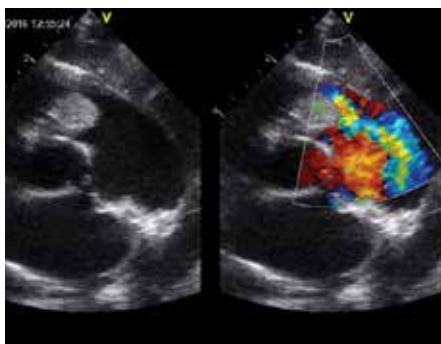


Рисунок 14. Эхокардиограмма в парастернальной позиции на уровне длинной оси легочной артерии у ребенка в возрасте 2 месяца. Обструкция выводного отдела правого желудочка массивной рабдомиомой

сердечной камеры (эффект массы)^{17,35} (рис. 13). Также возможно появление обструкции кровотока в приточных или выводных отделах желудочков при уязвимой локализации рабдомиомы^{12, 36}, сопровождающееся характерной аускультативной картиной (рис. 14). Это приводит к малому сердечному выбросу. В таких случаях нередко наблюдается внутриутробная смерть плода, либо дети рождаются преждевременно с низкой оценкой по шкале Апгар, имеют распространенные отеки и выраженный цианоз. Рабдомиомы в раннем периоде жизни могут также сопровождаться симптоматическими аритмиями: желудочковой тахикардией, суправентрикулярной тахикардией, и синдромом Wolf-Parkinson-

White, которые наиболее тяжело протекают в этом возрасте в силу возрастной физиологии сердца^{4,17,22,24,37-39} (рис. 15, 16). Симптоматичные рабдомиомы имеют неблагоприятный прогноз, приводя к смертности на первой неделе жизни в 53% случаев, и в 78% на первом году жизни⁴⁰. Следует учитывать, что наличие судорог у таких детей значительно усугубляет состояние ребенка и ухудшает прогноз. Эти неотложные состояния требуют серьезной медикаментозной коррекции. В лечении застойной сердечной недостаточности применяют наряду с классическим подходом (дигоксин, мочегонные препараты) бета-адреноблокаторы, улучшающие расслабление миокарда за счет урежения ритма и удлинения диастолы. Тяжелые аритмии требуют назначения антиаритмических препаратов^{17,38}. Так как эти симптомы обычно подвергаются обратному развитию

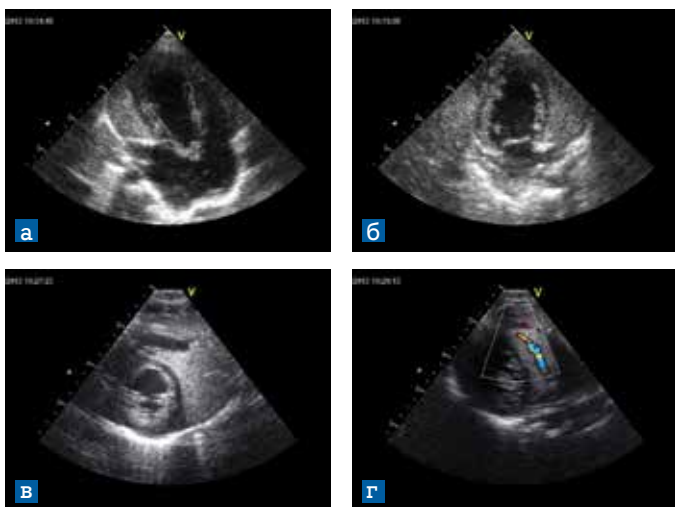


Рисунок 15. Гигантская рабдомиома, расположенная за боковой и передней стенками ЛЖ с переходом на межжелудочковую перегородку со стороны ПЖ у ребенка 4 месяцев. *а)* верхушечная 4-х камерная позиция; *б)* верхушечная 2-х камерная позиция; *в)* парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц МК; *г)* нестандартная позиция, визуализируется усиленный коронарный кровоток в передней межжелудочковой артерии, проходящей в толще рабдомиомы межжелудочковой перегородки

на фоне прогнозируемого регресса опухоли, интервенционное 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 коррекции⁴¹. Часто хирургическим путем не удается удалить опухоль целиком из-за отсутствия капсулы и глубокого проникновения рабдомиомы в миокард, но даже в таких случаях достигается хороший клинический результат в силу по-

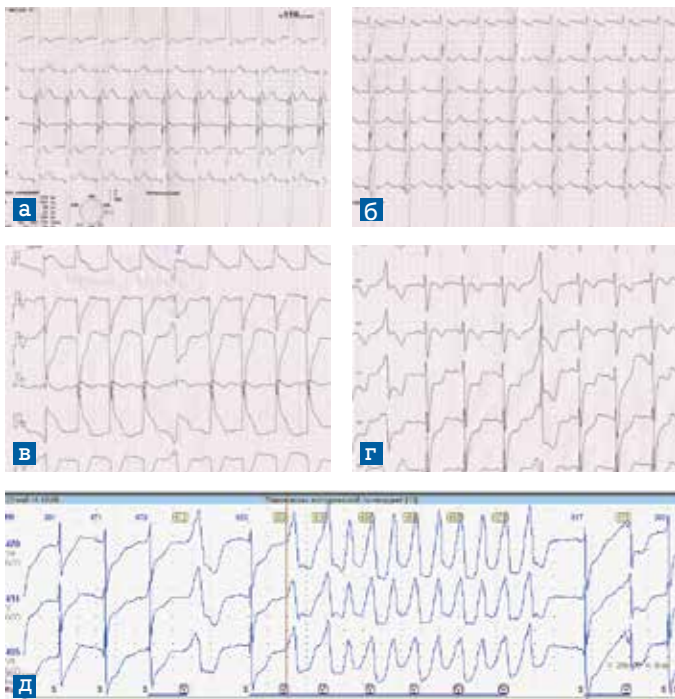


Рисунок 16. ЭКГ у ребенка с гигантской рабдомиомой (см. рисунок 12). *а, б*) в возрасте 4-х месяцев – блокада правой ножки и левой передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушения процесса реполяризации в миокарде ЛЖ. *в, з*) в возрасте 1 г. 2 мес. – выраженные изменения процесса реполяризации ишемического характера, желудочковая экстрасистолия; *д*) фрагмент суточного мониторинга ЭКГ в возрасте 1,2 мес. – неустойчивый залп желудочковой тахикардии

степенной регрессии опухоли⁴². Сообщается даже о случае трансплантации сердца у младенца с рабдомионой и массивным поражением миокарда⁴³. Доказано, что если опухоль не сопровождается обструкцией или другими клиническими проявлениями в периоде новорожденности, в дальнейшем появление проблем со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с этой рабдомионой, маловероятно³⁷. В случае рождения ребенка с ранее диагностированной рабдомионой с отсутствием симптомов сердечной недостаточности и аритмий показано динамическое наблюдение с консультацией специалистов – кардиолога, невролога, уролога, нефролога, дерматолога (таб. 1).

У детей старшего возраста с туберозным склерозом рабдомиомы сердца обычно бессимптомны. Редко могут наблюдаться преходящая блокада левой ножки пучка Гиса, полная атрио-вентрикулярная блокада, синдром предвозбуждения желудочков^{17,22}, предсердная и желудочковая экстрасистолия и тахикардия^{44,45}, псевдоишемические изменения на электрокардиограмме (при интрамуральном росте). Описаны случаи прогрессирования аритмии на фоне уменьшения или видимого исчезновения рабдомиомы⁴⁶. Причиной аритмии является расположение рабдомиом интрамурально в зонах проводящей системы сердца. Локальное изменение проводящих свойств миокарда приводит к эктопической активности или патологической циркуляции электрического импульса. При туберозном склерозе отмечена значительно более высокая частота встречаемости синдрома предвозбуждения желудочков по сравнению с основной популяцией: 9-0,65% у больных с туберозным склерозом против 0,15% в общей популяции^{22,47}. В силу потенциальной регрессии опухоли, все проявления в этом возрасте относительно благоприятны. Регрессия рабдомиомы, ответственной за проявления синдрома Wolf-Parkinson-White, отражается в прекращении приступов тахикардии и исчезновении дельта волны на ЭКГ. Всем детям старшего возраста, особенно

лицам женского пола, необходимо проведение динамического ультразвукового исследования сердца и ЭКГ, но из-за вариабельной эволюции рабдомиом трудно определить универсальный временной интервал этого наблюдения (таб. 1).

Таблица 1.

Алгоритм наблюдения детей с подозрением или подтвержденным туберозным склерозом

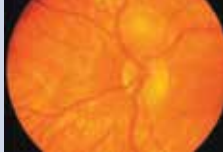
Рутинная пренатальная диагностика (21-22 неделя гестации)	
При выявлении опухоли – УЗИ-сердца плода 1 раз в 2-4 недели	
Контроль сердечного ритма (выявление аритмии, блокады, тахикардии)	
Эхокардиография в периоде новорожденности (+ весь комплекс исследований для верификации диагноза)	
Бессимптомная рабдомиома	Симптомная рабдомиома
ЭКГ 1 раз в год	ЭКГ 1 раз в год
ЭХО-КГ – по показаниям	ЭХО-КГ 1 раз в год
ЭХО-КГ в 7 и 12-13 лет.	Холтеровское мониторирование 1 раз в год

Литература

1. Jozwiak S., Schwartz R.A., Krysicka Janniger C et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol.* 2000;15:652-659.
2. Jozwiak S., Domanka-Pakiela D., Kwiatkowski D., et al. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: a case report with molecular confirmation. *J Child Neurol.* 2005;20: 988-989.
3. Chao A.S., Chao A., Wang T.H., et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Mar 2008;31(3):289-95.
4. Pipitone S, Mongiovi M, Grillo R, et al.: Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. *Ital Heart J.* 2002;3:48-52.
5. Nadas A.S., Ellison R.C. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol.* 1968;21:363-366.
6. Becker A.E. Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:317-323.

7. Butany J, Nair V, Naseemuddin A., Nair G.M., et al. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005;6 :219-228.
8. Freedom R.M., Lee K.J., MacDonald C., et al. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:299-316.
9. Uzun O, Wislon DG, Vujanic GM. Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis.* March 2007. 2:11.
10. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol.* 2004 May-Jun. 25(3):252-73.
11. Marx GR. Cardiac tumors. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.* 5th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995:1773-1785.
12. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyoma and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child.* 1993;68:367-370.
13. Harding C.O., Pagon R.A. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet.* 1990(12);37(4):443-6.
14. Webb D.W, Thomas R.D, Osborne J.P. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child.* 1993; 68:367-370.
15. Bosi G., Lintermans J.P., Pellegrino P.A., et al. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.* 1996;85:928-931.
16. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr.* 2003(11);143(5):620-4.
17. Jozwiak S., Kotulska K., Kasprzyk-Obara J., et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):e1146-51. Epub 2006 Aug 28.
18. Burke A, Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc Pathol.* 2008 Jul-Aug. 17(4):193-8.
19. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol.* 2011(1);50(1): 13-20.
20. Northrup H, Sing Au K. Tuberous Sclerosis Complex In: *Gene Reviews site* (2009).
21. 21 Beghetti M, Gow RM, Haney I et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: A 15-year review. *Am Heart J.* 1997;134:1107-1114.
22. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol.* 1995;76:419-421.
23. Jozwiak S, Kawalec W, Dlużewska J et al. Cardiac tumors in tuberous sclerosis: their incidence and course. *Eur J Pediatr.* 1994;153:155-157.
24. Bosi G., Lintermans JP, Pellegrino PA, et al. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.* 1996(8);85(8):928-931.
25. Flood T.A., Veinot J. P. Cardiac Rhabdomyoma. (<http://emedicine.medscape.com/article/1612571-overview>).
26. Sugiyama H., Naito H., Tsukano Sh., et al. Evaluation of cardiac tumors in children by electron-beam computed tomography. *Rhabdomyoma and Fibroma. Circ. J.* 2005;69:1352-1356.
27. Dimario FJ., Diana D., Leopold H., et al. Evolution of Cardiac Rhabdomyoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Clin Pediatr.* 1996;35:615-619.
28. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP et al. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000 Jul-Aug. 20(4):1073-103; quiz 1110-1112.

29. Kivelitz D.E., Muehler M., Rake A., et al. MRI of cardiac rhabdomyoma in the fetus. *Eur Radiol.* 2004;14:1513-1516.
30. Kellenberger C.F., Zoo Shi-Foon, Valsangiocomo ER. Buchel cardiovascular MR imaging in neonates and infants with congenital heart disease. *RadioGraphics*, January 2007 27, 5-18. *Ital Heart J.* 2002(1); 3(1):48-52.
31. Grebenc M.L., Rosado de Christenson M.L., Burke A.P., et al. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radio Graphics.* 2000(7); 20:1073-1103.
32. Patel R, Lim RP, Saric M, et al. Diagnostic Performance of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Evaluation of Cardiac and Paracardiac Masses. *Am J Cardiol.* 2015 Oct 19.
33. Patel J., Patel S., Sheppard M.N. Benign cardiac tumors associated with sudden death. *Europace* (2014) 16, 855-860. doi: 10.1093/eut378.
34. King JA, Stamilio DM. Maternal and fetal tuberous sclerosis complicating pregnancy: a case report and overview of the literature. *Am J Perinatol.* 2005(2);22(2):103-108.
35. Webb D.W., Thomas R.D., Osborne J.P. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child.* 1993;68:367-370.
36. Ibrahim C.P.H., Thakker P, Miller P.A., et al. Cardiac rhabdomyoma presenting as left ventricular outflow tract obstruction in a neonate. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2003;2:572-574.
37. Jayakar PB, Stanwick RS, Seshia SS. Tuberous sclerosis and Wolf-Parkinson-White syndrome. *J Pediatr.* 1986;108:259-260.
38. Muhler E.G., Kienast W., Turniski-Harder V., et al. Arrhythmias in infants and children with primary cardiac tumours. *Eur Heart J.* 1994(7); 15(7):915-921.
39. Var-Cohen Y, Silka M.J., Sklansky M.S. Neonatal tuberous sclerosis and multiple cardiac arrhythmias. *Circulation.* 2007;115:e395-e397.
40. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Ferrans V. Cardiac rhabdomyoma: a clinico-pathologic and electron microscopic study. *Am J Cardiol.* 1976;38:241-251.
41. Stiller B, Hetzer R., Meyer R., et al. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1002-1006.
42. Di Liang C, Ko SF, Huang SC. Echocardiographic evaluation of cardiac rhabdomyoma in infants and children. *J Clin Ultrasound* 2000;28:381-386.
43. Demkow M., Sorensen K., Whitehead B.F et al. Heart transplantation in an infant with rhabdomyoma. *Pediatr Cardiol.* 1995;16:204-206.
44. Bittner H.B., Sharma A. D., Landolfo. Surgical resection of an intracardiac rhabdomyoma. Case report. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:2156-2158.
45. Шарыкин А.С., Шильковская Е.В., Навроцкая Т.К., Климанова Е.В. Нарушения сердечного ритма при рабдомиоме сердца у детей с туберозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007;3;48.
46. De Wilde H., Benatar A. Cardiac rhabdomyoma with long-term conduction abnormality: Progression from pre-excitation to bundle branch block and finally complete heart block. *Transplant Proc*(2007) 38(9):2823-4.
47. O'Callaghan F.J.K., Clarke A.C., Joffe H., et al. Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child.* 1998;78:159-162



11

глава

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

*И.М. Мосин, И.Г. Балаян,
Е.В. Ярославцева*

Офтальмологические нарушения выявляют приблизительно у 70% больных с туберозным склерозом. Они включают гамартомы сетчатки, атрофию зрительного нерва, колобомы диска зрительного нерва, хориоидеи и радужки (рис. 11.1), нарушения пигментации радужки и глазного дна, изменения сосудов сетчатки, катаракту, субконъюнктивальные узелки и ангиофибромы век [Мосин И.М., 2001; Nyboer J.H. et al., 1976; Robertson D.M., 1979; Lucchese N.J., Goldberg M.F., 1981; Gutman I. et al., 1982; Guttman M. et al., 1984; Richard J.M., 1995; Al Hindi H. et al., 1997; Rowley S.A. et al., 2001]. В связи с этим офтальмологическое обследование играет важную роль при верификации туберозного склероза.



Рисунок 11.1. Колобома радужки (а) и хориоидеи (б) у 2-летней девочки с туберозным склерозом

«Шагреновые» бляшки определяются приблизительно у 20% больных и обычно располагаются на коже век и пояснично-крестцовой области. «Шагреновые» бляшки выглядят как слегка возвышающиеся над окружающей поверхностью участки утолщения кожи светло-

коричневого или серовато-зеленого цвета (гистологически представляют собой участки фиброматозной инфильтрации кожи). Как правило, они встречаются у больных старше 10 лет, хотя могут выявляться и при рождении [Roach E. S. et al., 1992].

Колобомы радужки, сочетающиеся в некоторых случаях с колобомами хориоидеи, наблюдаются приблизительно у 2% больных туберозным склерозом. Наряду с колобомами радужки традиционной локализации (в нижней половине радужки), встречаются колобомы радужки с атипичным расположением в верхнем сегменте (рис. 11.2).

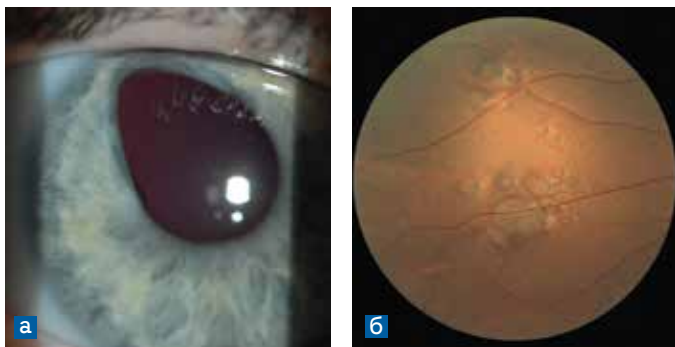


Рисунок 11.2. Атипично расположенная (децентрированная кверху) колобома радужки (а) и мультифокальная врождённая гипертрофия пигментного эпителия сетчатки (б) у 3-летней девочки с туберозным склерозом

Гамартомы сетчатки при туберозном склерозе определяются более чем у 50% больных. Встречаются как одно-, так и двусторонние гамартомы. Билатеральные поражения отмечаются примерно у половины пациентов [Мосин И.М. и др., 2012; Nyboer J.H. et al., 1976; Gelisken F. et al., 1990]. У некоторых больных гамартомы сетчатки могут быть первым и единственным клиническим проявлением туберозного склероза [Margo C.E. et al., 1993; Shami M.J. et al., 1993]. Обнаружить гамартомы у детей с туберозным склерозом можно уже в первые дни жизни. М. Shami и соавт. (1993) описали гамартому сетчатки у 7-дневного младенца с туберозным склерозом.

Существуют три типа ретинальных гамартом. Гамартомы первого типа – полупрозрачные плоские округлые образования с гладкой поверхностью (рис. 11.3 и 11.4). Эти образования являются наиболее распространенным видом офтальмологических нарушений: их обнаруживают у 55-70% больных туберозным склерозом с вовлечением в патологический процесс глаз [Nyboer J. H. et al., 1976; Rowley S. A. et al., 2001].

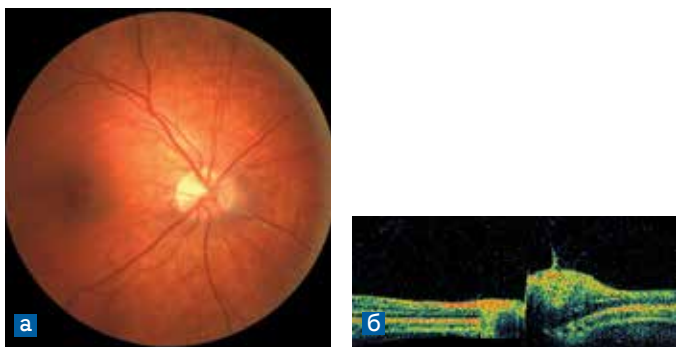


Рисунок 11.3. Глазное дно (а) и результаты ОКТ (б) ребенка с туберозным склерозом и юкстапапиллярной гамартомой 1 типа. а) прозрачное почти плоское образование, примыкающее к краю диска зрительного нерва в секторах 3-5 часов (зеленая стрелка указывает расположение скана при ОКТ); б) незначительно проминирующее образование, состоящее из зон умеренной и высокой рефлексивности в нижненосовом сегменте диска. Образование расположено в проекции слоя нервных волокон. Можно видеть постепенный тангенциальный переход от гамартомы к интактной перипапиллярной сетчатке

Гамартомы второго типа – более крупные проминирующие блестящие многоузелковые образования, часто содержащие кальций, – диагностируют у 46-55% пациентов с изменениями глаз на фоне туберозного склероза (рис. 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 11.10). Они имеют несколько ассоциативных названий: «волчья ягода», «кетовая икра» и др. [Rowley S.A. et al., 2001]. Диаметр гамартом второго типа варьирует от 0,5 до 4 РД, высота может достигать 2,2 мм. Гамартомы второго типа в 80% случаев располагаются около диска зрительного нерва (на расстоянии менее 2 РД) или вдоль его края (рис. 11.5, 11.6 и 11.7) [Мосин И.М., Балаян И.Г., 2012;

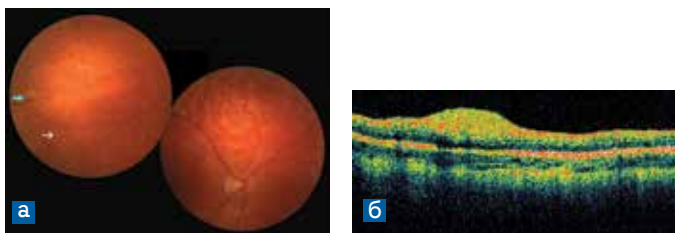


Рисунок 11.4. Глазное дно (а) и результаты ОКТ (б) ребенка 8 лет с туберозным склерозом и множественными гамартомами сетчатки. а) прозрачная гамартома 1 типа, расположенная на средней периферии (над ней проходит зеленая стрелка); гамартома 2 типа (указана голубой стрелкой); очажок депигментации «пробитый компостером» (белая стрелка); б) срез через гамартому 1 типа (ход среза указан зеленой стрелкой на рисунке «а») – незначительно проминирующее образование в проекции слоя нервных волокон сетчатки (определяется плавный тангенциальный переход от гамартомы к интактной сетчатке)



Рисунок 11.5. Полупрозрачная гамартома 2 типа, примыкающая к диску зрительного нерва в секторах 11 – 1 час. Образование частично перекрывает сосуды в перипапиллярной области



Рисунок 11.6. Глазное дно 7-летнего мальчика с туберозным склерозом. Полупрозрачная гамартома 1 типа, расположенная на расстоянии 4 РД от диска зрительного нерва (указана зеленой стрелкой) и гамартома 2 типа (тип «кетовой икры», указана голубой стрелкой) в парамакулярной области

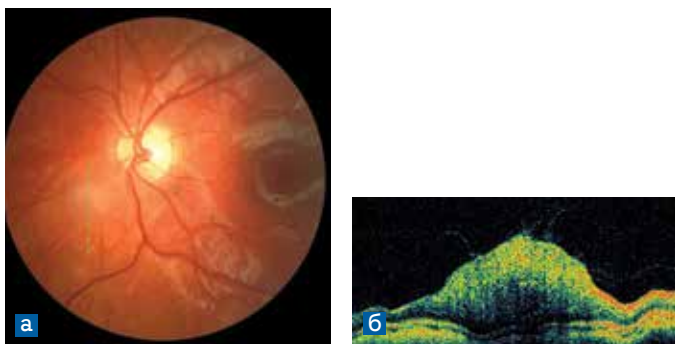


Рисунок 11.7. Глазное дно (а) и результаты ОКТ (б) 4-летнего мальчика с туберозным склерозом. а) Гамартома 2 типа, примыкающая к диску зрительного нерва и частично перекрывающая сосуды в перипапиллярной области. Вертикальная стрелка – расположение среза при ОКТ; б) Проминирующее образование неравномерной рефлексивности (можно видеть мелкие высокорефлективные включения – микрокальцинаты), расположенное в слое нервных волокон сетчатки. Имеются признаки витреоретинальной адгезии.

Rowley S.A. et al., 2001]. В таких случаях гамартомы напоминают гигантские друзы. Как правило, гамартомы второго типа перекрывают лежащие под ними сосуды сетчатки (рис. 11.5 и 11.7).

Гамартомы третьего типа объединяют признаки гамартом первого и второго типов. Такие гамартомы наблюдаются примерно в 14% случаев. У 30-35% пациентов на одном глазу могут развиваться несколько гамартом различного типа (рис. 11.6, 11.8, 11.11) [Nyboer J.H. et al., 1976; Gomez M.R., 1999].

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 слоях сетчатки. Сосудистая сеть в гамартомах хорошо видна при ФАГ [Gass J., 1997]. В некоторых случаях с течением времени гамартомы подвергаются кистозной дегенерации, в них формируются гиалиновые и кальциевые включения [Nyboer J. H. et al., 1976; Robertson D. M., 1979; Shields J. A., Shields C. L., 2008], которые,

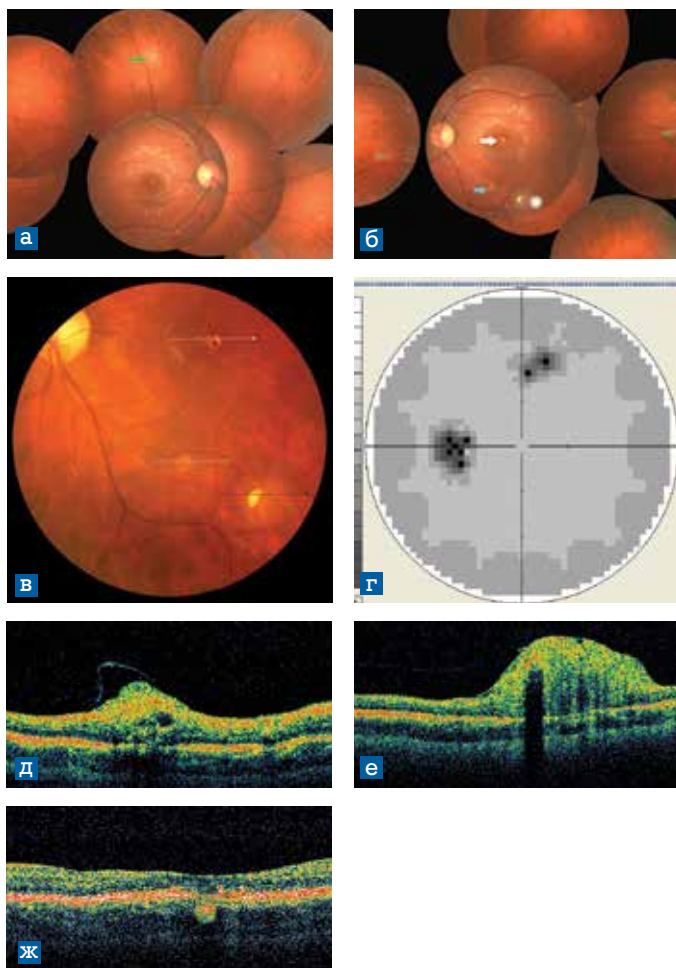


Рисунок 11.8. Глазное дно правого (а) и левого (б, в) глаз, результаты периметрии (г) и ОКТ (д, е, ж) мальчика 11 лет с туберозным склерозом. Острота зрения правого глаза – 1,0, левого – 0,3. а) Гамартома 1 типа (указана стрелкой); б) Сочетание гамартом 1 типа (указана зеленой стрелкой), 2 типа (голубая стрелка), 3 типа (указана звездочкой) и участка депигментации «пробитого компостером» в фовеа (белая стрелка); в) Увеличенный фрагмент глазного дна левого глаза, на котором можно видеть гамартомы 2 и 3 типа, и «пробитый компостером» очаг в фовеа. Стрелками указаны расположения срезов при ОКТ; г) Дефект в поле зрения левого глаза, соответствующий проекции крупной гамартомы 3 типа; д) Горизонтальный

срез через гамартому 2 типа: проминирующее образование неоднородное по структуре (определяются участки высокой, умеренной и низкой рефлексивности) в слое нервных волокон. Витреоретинальная адгезия; е) Срез через гамартому 3 типа: проминирующее образование, в котором определяются участки высокой и умеренной рефлексивности, расположенное в слое нервных волокон. Кальцинат имеет вид включения высокой рефлексивности, образующего вертикальную тень (симптом «тени»). На поверхности гамартомы – эпиретинальная мембрана; ж) Срез через участок депигментации в фовеа (очаг «пробитый компостером»): локусы снижения рефлексивности и истончения в проекции комплекса «пигментный эпителий сетчатки – мембрана Бруха – хориокапилляры», отсутствие третьей высокорефлексивной полосы, соответствующей сочленению внутренних и наружных сегментов фоторецепторов, в фовеа; усиление фонового сигнала от хориоида ниже уровня дефекта (в норме сигнал от хориоида отсутствует)

в ряде случаев, обладают эффектом гиперавтофлюоресценции.

У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни или постепенно регрессируют. У пациентов с крупными гамартомами могут определяться дефекты в поле зрения (рис. 11.8 г). В нескольких публикациях, анализирующих результаты длительного (от 19 до 34 лет) наблюдения 93 больных с туберозным склерозом и гамартомами сетчатки, установлено, что приблизительно у 10% из них происходит бессимптомное прогрессирование ретинальных изменений: плоские гамартомы сетчатки с течением времени увеличиваются по высоте, в некоторых гамартомах появляются ранее отсутствовавшие или дополнительные кальцификаты [Nyboer J.H. et al., 1976; Herwig M., Laguna H., 1984; Zimmer-Galler I.E., Robertson D.M., 1995].

Иногда у больных с гамартомами сетчатки развиваются осложнения, сопровождающиеся снижением зрения: субретинальная хориоидальная неоваскуляризация, субретинальная экссудация, макулярный отек, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома [Kroll A.J. et al., 1981; Coppeto J.R. et al., 1982; Sahli O. et al., 1997; Vrabec T.R., Augsburger J.J., 2003; Henry C.R. et al., 2015]. Чаще такие осложнения отмечены у больных с гамартомами 1 типа.

В некоторых случаях астроцитарные гамартомы сетчатки могут имитировать хориоретинит [Мосин И.М., Балаян И.Г., 2012; Sorpeto J.R. et al., 1982; Jost B., Olk R., 1986]. Под нашим наблюдением находилась 4-летняя девочка с туберозным склерозом, верифицированным

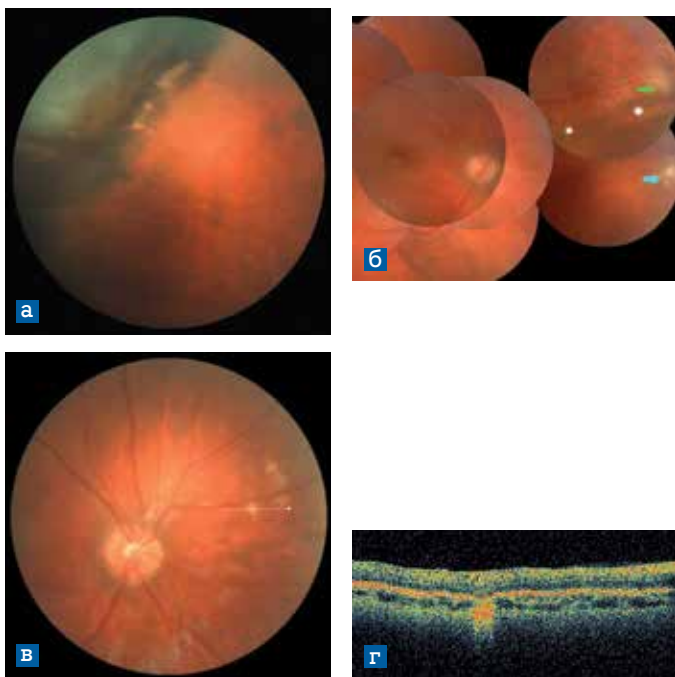


Рисунок 11.9. Глазное дно правого (а, б) и левого (в) глаз, ОКТ (г) девочки 4 лет с туберозным склерозом. Острота зрения правого глаза – 0,8 (рефракционная амблиопия), левого – 1,0. а) Гамартома сетчатки, напоминающая зону экстраретинальной пролиферации после перенесенного хориоретинита; б) Глазное дно определяется за флером, обусловленным помутнениями в стекловидном теле. Гамартомы 1 (зеленая стрелка) и 2 типа (голубая стрелка), участки гипертрофии пигментного эпителия сетчатки (звездочки); в) «Пробитый компостером» очаг депигментации в фовеа. Стрелкой указано расположение среза при ОКТ; г) Горизонтальный срез через участок депигментации в фовеа (очаг «пробитый компостером»): локусы снижения рефлексивности и истончения в проекции комплекса «пигментный эпителий сетчатки – мембрана Бруха – хориокапилляр», в проекции хориоидеи определяются два высокорефлективных очага, вероятно, представляющих собой фоновую гиперрефлексивность хориоидеи ниже дефектов пигментного эпителия сетчатки.

при молекулярных генетических исследованиях, у которой были обнаружены необычные витреоретинальные изменения (рис. 11.9): астроцитарная гамартома диска зрительного нерва, помутнения в стекловидном теле, «пробитые компостером» хориоретинальные очаги депигментации, участки гипертрофии пигментного эпителия сетчатки и проминирующая темная гамартома на периферии сетчатки, напоминающая зону интра- и экстраретинальной пролиферации с пигментацией. При КТ у ребенка были обнаружены множественные интракраниальные кальцификаты, незначительное расширение боковых желудочков на уровне тел, удлиненные затылочных рогов боковых желудочков.

Следующим по частоте выявления после гамартом сетчатки поражением глаз у больных с туберозным склерозом являются округлые очажки депигментации на глазном дне (рис. 11.11; см. также рис. 11.8 в, ж; 11.9 в). Очаги хориоретинальной депигментации имеют четко очерченные границы. Их диаметр варьирует от 0,1 до 1,5 РД. В литературе эти округлые хориоретинальные очаги депигментации, благодаря их ассоциативному сходству, называют очагами депигментации, «пробитыми компостером» [Rowley S.A. et al., 2001]. Очаги хориоретинальной депигментации определяются у 37 – 43% больных с туберозным склерозом, тогда как у здоровых лиц аналогичные очаги встречаются лишь в 6% случаях [Мосин И.М., 2001; Мосин И.М. и др., 2012; Rowley S.A. et al., 2001]. Обычно зоны хориоретинальной депигментации располагаются на средней периферии (рис. 11.11), реже – в макуле (см. рис. 11.8) и заднем полюсе (рис. 11.12; см. рис. 11.9). Таким образом, в спорных случаях обнаружение «пробитых компостером» хориоретинальных очагов депигментации можно трактовать как диагностический критерий в пользу туберозного склероза [Мосин И.М., Балаян И.Г., 2012].

Другой тип нарушений пигментации сетчатки, часто наблюдаемый при туберозном склерозе, – солитарная или мультифокальная формы врожденной гипертрофии пигментного эпителия сетчатки (рис. 11.10 а; см.

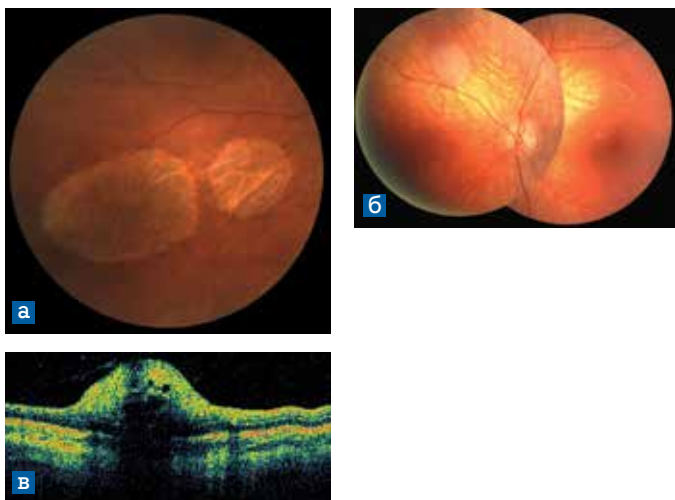


Рисунок 11.10. Глазное дно правого (а) и левого (б) глаза, данные ОКТ (в) девочки 6 лет с туберозным склерозом. а) Мультифокальная врождённая гипертрофия пигментного эпителия сетчатки на периферии сетчатки; б) Гамартома сетчатки 2 типа; в) Проминирующее неоднородное образование высокой рефлексивности с высокорелективными включениями (микрокальцинаты) и сопутствующими низкорелективными кистообразными полостями (симптом «изъеденной молью ткани»), витреоретинальная адгезия

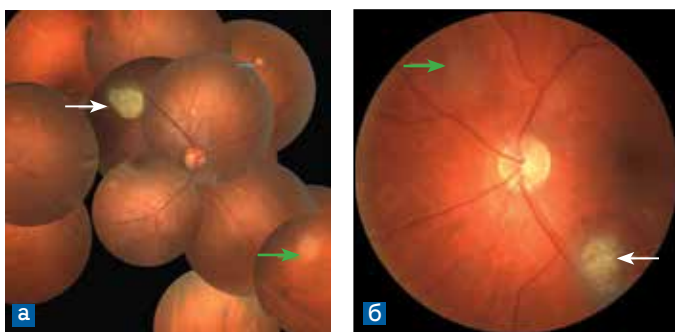


Рисунок 11.11. Гамартома сетчатки 1 типа (зелёная стрелка), 2 типа (белая стрелка) и очаг депигментации («очаг, пробитый компостером») на периферии глазного дна (голубая стрелка).

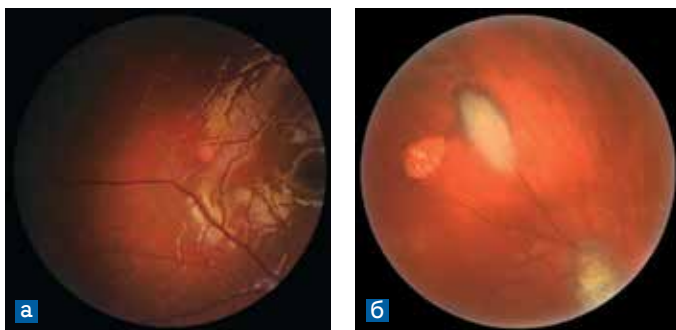


Рисунок 11.12. Очаги депигментации («очаг, пробитый компостером»), расположенные парамакулярно (а) и на периферии (б) у больных с туберозным склерозом.

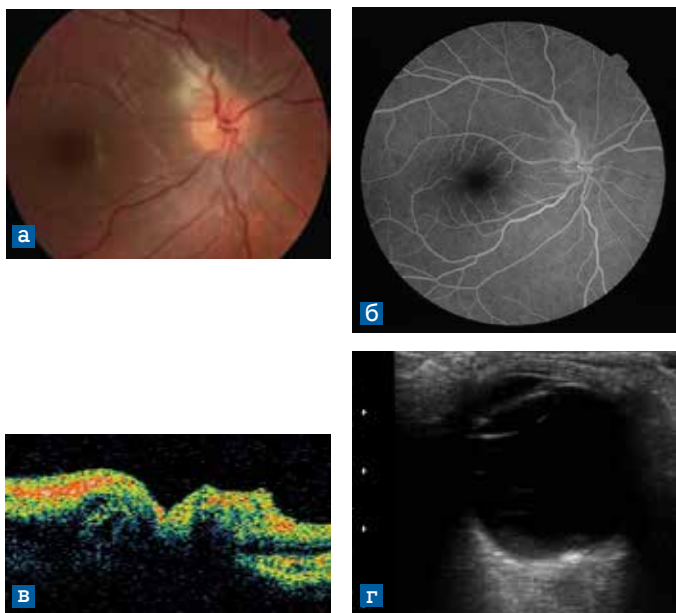


Рисунок 11.13. Глазное дно (а), результаты ФАГ (б), ОКГ (в) и В-эхографии (г) глазного яблока ребёнка с туберозным склерозом и гигантоклеточной астроцитомой сетчатки. а) Юкстапапиллярная астроцитомы сетчатки; б) Поздняя фаза: в образовании определяются сосуды, имеющие нормальный ход и диаметр, признаков просачивания контраста и гиперфлюоресценции образования нет; в) Высокорефлективное образование, примыкающее к диску зрительного нерва; г) Гиперэхогенное образование в заднем полюсе глазного яблока

рис. 11.2 б), встречающиеся у 9% больных [Мосин И. М. и др., 2012; Henry C. R. et al., 2015].

Иногда у больных с туберозным склерозом выявляют гигантоклеточные астроцитомы (гамартомы) сетчатки (рис. 11.13, 11.14 и 11.15), состоящие из крупных клеток с избыточной цитоплазмой и плеоморфными ядрами, напоминающие по морфологическому строению субэпендимальные образования. Гигантоклеточные астроцитомы обычно локализуются в перипапиллярной области, их диаметр может достигать 5-6 РД, а высота – 4 мм (см. рис. 11.14 и рис. 11.15) [Мосин И.М. и др., 2012; Jakobiec F.A. et al., 1983; Margo C.E. et al., 1993].

В литературе встречаются сообщения о казуальных изменениях заднего отрезка глаза у больных с туберозным склерозом – сочетании гамартом сетчатки с пигментным ретинитом (рис. 11.16), а также с болезнью Коатса [Мосин И. М., 2001].



Рисунок 11.14. Юкстапапиллярная гигантоклеточная астроцитомы и периферическая гамартома сетчатки 2 типа у 4-летнего мальчика с туберозным склерозом



Рисунок 11.15. Юкстапапиллярная гигантоклеточная астроцитомы сетчатки у 15-летнего подростка с туберозным склерозом

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании характерных экстраокулярных признаков заболевания и изменений на глазном дне. В ряде случаев прозрачные мелкие гамартомы первого типа могут не определяться при прямой или обратной офтальмоскопии. Более точно локализовать субклинические прозрачные гамартомы сетчатки, определить их границы и уровень проминенции можно при помощи оптической когерентной томографии (временной или спектральной), позволяющей получить изображение сетчатки и диска зрительного нерва *in vivo* с расширением 5-10 мкм [Мосин И.М., 2006; Саакян С.В. и соавт., 2015; Shields C.L. et al., 2004; Soliman W. et al., 2007]. В настоящее время оптическая когерентная томография (ОКТ) – наиболее чувствительный и информативный метод, применяемый для мониторинга изменений сетчатки и диска зрительного нерва у больных с туберозным склерозом.

При ОКТ можно видеть, что прозрачные гамартомы первого типа располагаются в слое нервных волокон сетчатки (см. рис. 11.3 и 11.4). Для них характерен постепенный тангенциальный переход в направлении от центра гамартомы к нормальной сетчатке. Подлежащие нейроэпителий и пигментный эпителий сетчатки выглядят интактными [Мосин И.М. и др., 2012].

Кальцифицированные гамартомы второго и третьего типов также выглядят как высокорефлективные образования в проекции внутренних слоев сетчатки (см. рис. 11.6



Рисунок 11.16. Юстапапиллярные гамартомы сетчатки 2 типа и пигментный ретинит у девочки с туберозным склерозом. На средней периферии определяются «костные тельца». Максимальная ЭРГ не регистрируется

и 11.9). Из-за их высокой оптической плотности подлежащие слои сетчатки при ОКТ не определяются (эффект «тени»). Кроме того, кальцифицированные гамартомы содержат высокорефлективные включения (микрокальцинаты) и гипорефлективные полости, что напоминает картину «изъеденной молью ткани» (см. рис. 11.10).

При наблюдении детей с гамартомами зрительного нерва и сетчатки целесообразно применять дополнительные неинвазивные методы визуализации – цифровую



Рисунок 11.17. Гамартома 2 типа (а) и ее вид при использовании метода аутофлюоресценции (б) у мальчика в возрасте 7 лет с туберозным склерозом. а) Проминирующее образование с включениями кальция юкстапапиллярной локализации в секторах 3-5 часов; б) Гипераутофлюоресценция включений в проекции гамартомы 2 типа

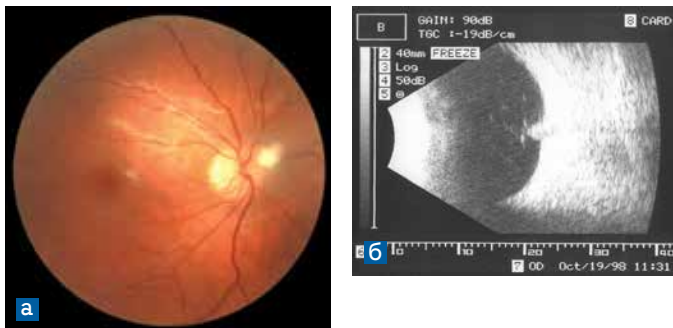


Рисунок 11.18. Глазное дно (а) и результаты двухмерной эхографии (б) 3-летнего ребёнка с туберозным склерозом. а) Юкстапапиллярная гамартома 3 типа с кальцинатами; б) Проминирующий очаг с включениями высокой плотности (кальцинаты), перифокальные фиксированные помутнения в стекловидном теле

фотографию глазного дна, метод аутофлюоресценции (фильтр 675-715 нм, возбуждение 500-610 нм) и ультразвуковые исследования. Кальцифицированные гамартумы второго типа содержат включения, обладающие гиперфлюоресценцией (рис. 11.17) [Мосин И.М., Балаян И.Г., 2012; Soliman W. et al., 2007]. Гамартумы, содержащие кальцинаты, можно также визуализировать, используя ультразвуковые исследования (рис. 11.18; см. рис. 11.13 г).

Дифференциальная диагностика

Астроцитарные гамартумы сетчатки необходимо дифференцировать от ретинобластомы (рис. 11.19), амеланоцитарной меланомы хориоидеи, очаговых ретинохориоидитов токсоплазмозной (рис. 11.20) или токсокаррозной этиологии (рис. 11.21), миелиновых волокон (рис. 11.22), ретинопатии недоношенных (рис. 11.23), а также от гамартом сетчатки у больных с нейрофиброматозом 2 типа и комбинированных гамартом пигментного эпителия сетчатки и сетчатки (рис. 11.24).

Ретинобластомы с эндофитным характером роста имеют бело-серый цвет, сосуды как бы «исчезают»

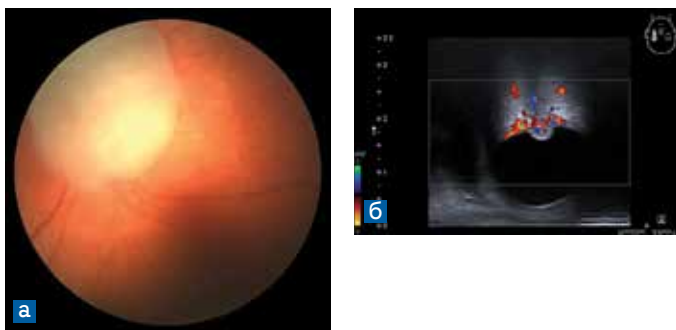


Рисунок 11.19. Глазное дно (а) и результаты ультразвукового исследования глазного яблока с применением режима ЦДК (б) 3-месячной девочки с ретинобластомой. а) Проминирующее до 11 дптр образование диаметром 6 РД, примыкающее к зрительному нерву и перекрывающее сосуды сетчатки; б) Образование неоднородной плотности высотой до 3,8 мм с признаками активного кровотока. Акустический канал зрительного нерва имеет нормальный диаметр (3,6 мм)

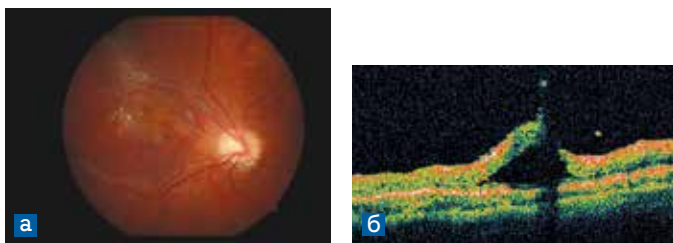


Рисунок 11.20. Глазное дно (а) и результаты ОКТ (б) ребёнка с приобретённым токсоплазмозным хориоретинитом в стадии реконвалесценции. *а)* Выраженный интра- и преретинальный фиброз, тракционная отслойка сетчатки, множественные экссудативные очажки и диспигментация (атрофия пигментного эпителия сетчатки) в макуле, тракционная гетеротопия ретинальных сосудов; *б)* Тракционные отслойка нейроэпителия и ретиношизис, включения высокой и умеренной рефлексивности в задних отделах стекловидного тела и в проекции внутренних слоёв сетчатки (фиброз)

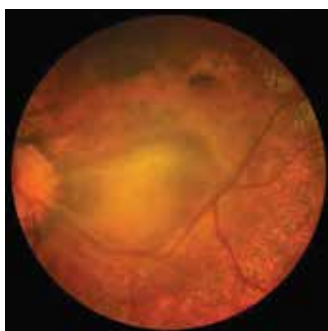


Рисунок 11.21. Токсокарозный ретинохорионит. Витреоретинальные пролиферация и фиброз, экссудат и диспигментация сетчатки (атрофические изменения пигментного эпителия в заднем полюсе), тракционная гетеротопия ретинальных сосудов



Рисунок 11.22. Миелиновые волокна у мальчика 4 лет



Рисунок 11.23. Глазное дно ребёнка с ретинопатией недоношенных в рубцовой фазе, III стадия. Эпиретинальный и интратретинальный фиброз, участки гипер- и депигментации (атрофия пигментного эпителия сетчатки), экссудат в макуле, тракционная деформация диска зрительного нерва и сетчатки в заднем полюсе, гетеротопия сосудов сетчатки

в ткани опухоли (рис. 11.19). Ретинобластомы с экзофитным характером роста осложняются экссудативной отслойкой сетчатки, ретинальные сосуды хорошо видны. При офтальмоскопии сосуды в астроцитарных гамартомах имеют нормальный калибр в отличие от сосудов в ретинобластомах, гетеротопия ретинальных сосудов не характерна. При ОКТ ретинобластомы отличаются резким обрывом тела опухоли на границе с интактной сетчаткой (в отличие от тангенциального перехода к интактной сетчатке, наблюдаемого при гамартомах первого и второго типа). При ультразвуковых исследованиях с применением режима ЦДК в ретинобластомах (см. рис. 11.19) определяются признаки активного кровотока [Мосин И.М., 2006; Shields C.L. et al., 2004].

Ретинохориоидиты характеризуются выраженными преретинальными изменениями стекловидного тела с выраженными клеточной реакцией, тракциями, пре- и интратретинальным фиброзом, перифокальной экссудацией и формированием отслойки сетчатки (рис. 11.20).

Комбинированные гамартумы пигментного эпителия сетчатки и сетчатки в отличие от астроцитарных гамартом часто сопровождаются выраженными тракционными деформациями диска зрительного нерва и сетчатки, гетеротопией ретинальных сосудов, экссудацией и формированием перифокальной отслойки сетчатки (рис. 11.24).

Гамартумы сетчатки у больных с нейрофиброматозом 2 типа внешне напоминают эпиретинальные мембраны (рис. 11.25), могут обуславливать выраженные тракции, часто сочетаются с капсулярными и субкапсулярными

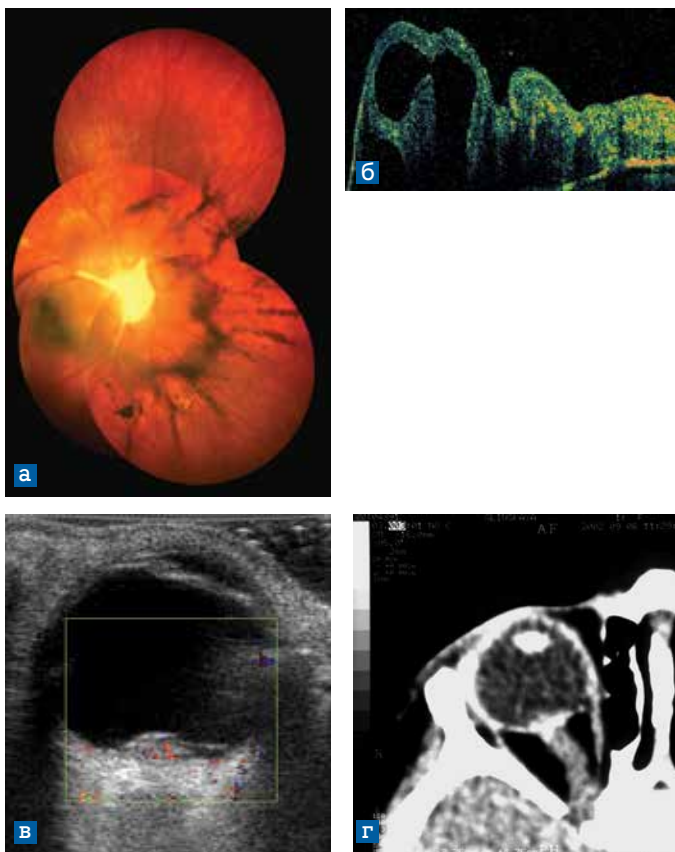


Рисунок 11.24. Глазное дно (а) и результаты ОКТ (б), эхографии (в) и КТ орбиты (г) ребенка с комбинированной гамармой пигментного эпителия сетчатки и сетчатки. Острота зрения – 0,05. а) Юкстапапиллярная форма. Проминирующее образование, вовлекающее диск зрительного нерва, перипапиллярную сетчатку и макулу. Тракционная деформация диска зрительного нерва, эпипапиллярные фиброз и глиоз, перифокальные пигментация и атрофия пигментного эпителия сетчатки; б) Нарушение ретинального контура за счет дезорганизации сетчатки, кистозные изменения и включения умеренной и высокой рефлексивности в проекции внутренних и наружных слоев сетчатки; в) Режим цветового доплеровского картирования: проминирующее до 2 мм образование в проекции диска зрительного нерва с признаками активного кровотока и неоднородной экзогенностью (фиброз, кальцинаты); г) Аксиальный срез: образование с включениями кальция в проекции диска зрительного нерва

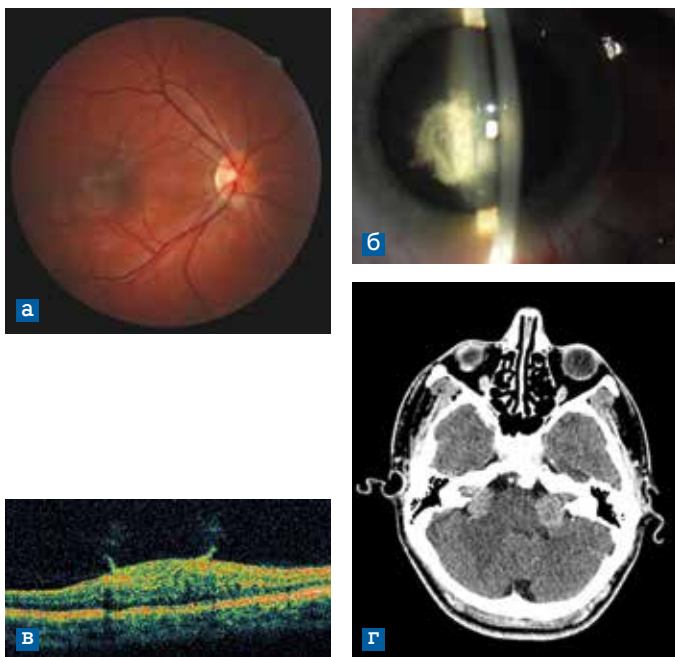


Рисунок 11.25. Глазное дно (а), результаты биомикроскопии (б), ОКТ (в) и рентгеновской КТ головного мозга (г) у ребенка с нейрофиброматозом 2 типа (двусторонняя акустическая невринома). а) Юкстапапиллярная (сектор 6 часов) и макулярная гамартомы сетчатки; б) Субкапсулярные и капсулярные помутнения хрусталика; в) Образование умеренной рефлективности, расположенное в слое нервных волокон сетчатки, с высокореклеktivными включениями. Тангенциальный переход от образования к интактной сетчатке. Признаки витреоретинальной адгезии; г) Аксиальный срез с контрастированием. Двустороннее образование слуховых нервов

помутнениями хрусталика. При ОКТ эти гамартомы напоминают астроцитарные гамартомы у больных туберозным склерозом – тоже располагаются в слое нервных волокон сетчатки, характеризуются тангенциальным переходом к интактной сетчатке.

Лечение

В лечении офтальмолога больные с туберозным склерозом, как правило, не нуждаются, так как гамартомы сетчатки обычно не влияют на центральное зрение.

При развитии у больных с гамартомами сетчатки осложнений, сопровождающихся снижением зрения, например, серозной отслойки сетчатки в макуле, можно использовать следующую тактику ведения. Больного целесообразно наблюдать, используя для контроля оптическую когерентную томографию, в течение 1-2 мес., так как известны случаи относительно быстрой (в пределах 4 недель) самопроизвольной регрессии серозной макулярной отслойки у больных туберозным склерозом и парафовеальными гамартомами 1 типа [Panzo G. et al., 1984; Lee S. J. et al., 2002] или парапапиллярной гамартомой 2 типа [Sahli O. et al., 1997]. Одновременно можно применять перорально и/или местно ингибиторы карбоангидразы (при отсутствии противопоказаний). Если в процессе непродолжительного наблюдения регресса серозной отслойки сетчатки не произойдет, то целесообразно проведение лазерной коагуляции [Мосин И. М., 2001].

При развитии экссудативной отслойки сетчатки большинство авторов предпочитает безотлагательное проведение лазерной коагуляции или фотодинамической терапии [Bloom S., Mahl C., 1991; Vrabec T., Augsburger J., 2003; Mennel S. et al., 2006]. Самопроизвольные постепенные регрессия отслойки сетчатки и рассасывание экссудата возможны, но в подобных ситуациях из-за длительной персистенции отслойки сетчатки в дальнейшем может отмечаться существенное снижение остроты зрения вследствие повреждения нейроэпителия [Jost B., Olk R., 1986].

S. Mennel и соавт. (2006) наблюдали подростка с туберозным склерозом, у которого справа были обнаружены множественные гамартумы 1 типа и одна гамартома 3 типа. В возрасте 22 лет у больного вокруг экстрафовеолярной гамартумы 1 типа развилась макулярная отслойка сетчатки. В макуле были обнаружены отложения экссудата и радиальные складки сетчатки. Пациент жаловался на метаморфопсии, его острота зрения снизилась до 0,25. После 7-недельного наблюдения острота зрения упала до 0,1, а площадь отслойки сетчатки увеличилась. В связи с нарастанием ретинальных изме-

нений больному была проведена фотодинамическая терапия. Уже через две недели после ее проведения отслойка сетчатки полностью регрессировала, а острота зрения пациента увеличилась до 0,4 [Mennel S. et al., 2006]. Интересно, что через 4 года после проведения фотодинамической терапии авторы установили у этого больного не только отсутствие отслойки сетчатки и полную резорбцию экссудата, но и значительное уменьшение диаметра и высоты гамартомы! Острота зрения правого глаза у этого больного возросла до 0,6 [Mennel S. et al., 2007].

C.R. Henry и соавт. (2015) наблюдали формирование субретинальной хориональной неоваскуляризации у девочки с туберозным склерозом и мультифокальной врожденной гипертрофией пигментного эпителия сетчатки. Авторы отметили хороший эффект от однократного интравитреального введения бевацизумаба, выражающийся в прилегании отслоенной сетчатки в макуле, регрессии кистозного макулярного отека, уменьшении толщины сетчатки по данным спектральной ОКТ с 728 мкм до 405 мкм и нормализации фовеального контура, что сопровождалось улучшением остроты зрения от 0,1 до 0,4. Стабильное состояние сетчатки сохранялось в течение 2-летнего периода наблюдения [Henry C.R. et al., 2015].

Офтальмологический прогноз

Офтальмологический прогноз у большинства детей с туберозным склерозом благоприятный. Функциональные результаты ведения определяются наличием (или отсутствием) аметропий, косоглазия и ретинальных осложнений, которые могут приводить к значительному снижению центрального зрения. Кроме того, фатальные зрительные нарушения могут развиваться у больных с интракраниальными новообразованиями или интракраниальными аневризмами [Guttman M. et al., 1984; Shelton J. et al., 2011] вследствие компрессионных, ишемических и геморрагических повреждений прегеникулярных и/или постгеникулярных зрительных путей, последующего формирования атрофии зрительного нерва.

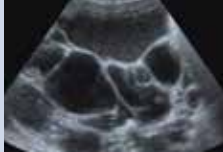
Аномалии рефракции и/или косоглазие, обуславливающие стойкие нарушения зрения вследствие зрительной депривации, встречаются приблизительно у 60% детей с туберозным склерозом [Мосин И.М. и др., 2012]. Учитывая высокую частоту этих отклонений, ранняя коррекция аметропий и косоглазия – важные этапы в реабилитации детей, страдающих туберозным склерозом.

Литература

1. Мосин И.М. Факоматозы // В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. Шамшиновой А.М. – М., 2001. – С. 325-351.
2. Мосин И.М., Неудахина Е.А., Балаян И.Г. и др. Изменения глаз у детей с туберозным склерозом // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
3. Мосин И.М., Балаян И.Г. Офтальмологические проявления туберозного склероза // В кн.: Туберозный склероз. Под ред. Дорофеевой М.Ю. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 168-184.
4. Мосин И.М. Оптическая когерентная томография // В кн.: Клиническая физиология зрения». Под ред. Шамшиновой А. М. – М., 2006. – С. 785-858.
5. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Денисова Е.В. Оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике малых ретинобластом и «псевдоретинобластом» у детей // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 22-25.
6. Al Hindi H., Subach B., Hamilton R.L. 7 year old girl with seizures // Brain Pathol. – 1997. – Vol. 7, N 3. – P. 1023-1024.
7. Bloom S.M., Mahl C.F. Photocoagulation for serous detachment of the macula secondary to retinal astrocytoma // Retina. – 1991. – V. 11, N 6. – P. 416-422.
8. Coppeto J.R., Lubin J.R., Albert D.M. Astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis mimicking necrotizing retinochoroiditis // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 1982. – V. 19, N 6. – P. 306-313.
9. Gelisken F., Gelisken O., Sadikoglu Y. Tuberous sclerosis: ocular findings and their correlation with cranial computed tomography // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. – 1990. – Vol. 238, N 1. – P. 111-121.
10. Gomez M.R. Tuberous sclerosis complex. – New York: Oxford University Press, 1999.
11. Gutman I., Dunn D., Behrens M., Gold A.P., et al. Hypopigmented iris spot: an early sign of tuberous sclerosis // Ophthalmology. – 1982. – V. 89, N 8. – P. 1155-1159.
12. Guttman M., Tanen S.M., Lambert C.D. Visual loss secondary to a giant aneurysm in a patient with tuberous sclerosis // Can. J. Neurol. Sci. – 1984. – V. 11, N 5. – P. 472-474.
13. Herwig M., Laqua H. Klinisches bild und verlaufsbeobachtungen beim astrozytären hamartom der netzhaut und der papille // Monatsbl Augenheilkd. – 1984. – H. 184, Bd. 2. – S. 115-120.

14. Henry C.R., Sisk R.A., Tzu R.A. et al. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases // *J. AAPOS*. 2015. – Vol. 19, N 6. – P. 541-548.
15. Jakobiec F.A., Brodie S.E., Haik B., Iwamoto T. Giant cell astrocytoma of the retina. A tumor of possible Mueller cell origin // *Ophthalmology*. – 1983. – V. 90, N 12. – P. 1565-1567.
16. Jost B.F., Olk R.J. Atypical retinitis proliferans, retinal teleangiectasis and vitreous haemorrhage in a patient with tuberous sclerosis // *Retina*. – 1986. – V. 6, N 1. – P. 53-56.
17. Kroll A.J., Ricker D.P., Robb R.M., Albert D.M. Vitreous haemorrhage complicating retinal astrocytic hamartoma // *Surv. Ophthalmol.* – 1981. – V. 26, N 1. – P. 31-38.
18. Lee S.J., Kim Y.H., Lee J.H. et al. Development of parafoveal exudates and serous retinal detachment in a pregnant woman with tuberous sclerosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – V. 53, N 2. – P. 188-190.
19. Lucchese N. J., Goldberg M. F. Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabism.* – 1981. – V. 18, N 1. – P. 45-46.
20. Margo C.E., Barletta J.P., Staman J.A. Giant cell astrocytoma of the retina in tuberous sclerosis // *Retina*. – 1993. – Vol. 13, N 2. – P. 155-159.
21. Mennel S., Hausmann N., Meyer C.H., Peter S. Photodynamic therapy for exudative hamartoma in tuberous sclerosis // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – V. 124, N 4. – P. 597-599.
22. Mennel S., Meyer C.H., Peter S. et al. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2007. – Vol. 85, N 2. – P. 127-132.
23. Nyboer J.H., Robertson D.M., Gomez M.R. Retinal lesions in tuberous sclerosis // *Arch. Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 94, N 8. – P. 1277-1280.
24. Panzo G.J., Meyers S.M., Gutman F.A. et al. Spontaneous regression of parafoveal exudates and serous retinal detachment in a patient with tuberous sclerosis and retinal astrocytoma // *Retina*. – 1984. V. 4, N 5. – P. 243-245.
25. Richard J.M. The Phakomatoses: neurocutaneous disorders // Ed. Wright K. W.: *Pediatric ophthalmology and strabismus*. – St. Louis: Mosby, 1995. – P. 673-687.
26. Robertson D.M. Ophthalmic findings // Ed. Gomez M.R.: *Tuberous Sclerosis*. – New York: Raven Press, 1979.
27. Rowley S. A., O'Callaghan F. J., Osborne J. P. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population-base study // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85, N 4. – P. 420-423.
28. Sahli O., Sickenberg M., Pignet B. Hamartome astrocytaire parafoveal exudatif associe a une sclerose tuberous de Bourneville evolution spontanee // *Monatsbl Augenheilkd.* – 1997. – H. 210, Bd. 4. – S. 332-333.
29. Shami M.J., Benedict W.L., Myers M. Early manifestation of retinal hamartomas in tuberous sclerosis // *Amer. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 115, N 4. – P. 539-540.
30. Shelton J. ., Ramakrishnaiah R., Glasier C.M., Phillips P.H. Cavernous sinus syndrome from an internal carotid artery aneurysm in an infant with tuberous sclerosis // *J. AAPOS*. – 2011. – Vol. 15, N 4. – P. 389-391.

31. Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K. et al. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions // *J. Pediatr. Ophthalmol. & Strabism.* – 2004. – Vol. 41, N 6. – P. 338-344.
32. Shields J.A., Shields C.L. *Intraocular tumors: atlas and textbook.* – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – P. 405-428.
33. Soliman W., Larsen M., Sander B. et al. Optical coherence tomography of astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2007. – Vol. 85, N 4. – P. 454-455.
34. Vrabec T.R., Augsburger J.J. Exudative retinal detachment due to non-calcified retinal astrocytic hamartoma // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – V. 136, N 7. – P. 952-954.
35. Zimmer-Galler I.E., Robertson D.M. Longterm observation of retinal lesions in tuberous sclerosis // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – V. 113, N 3. – P. 318-324.



12 глава

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

*О.В. КАТЫШЕВА, А.А. ХОДЫРЕВА,
А.А. ДУДАРЕВА*

Поражение почек при туберозном склерозе встречается достаточно часто, по данным европейских исследований составляет от 60 до 80%¹. Заболевание, как правило, прогрессирует, может приводить к развитию кровотечений и формированию хронической почечной недостаточности. Около 1 млн. больных туберозным склерозом в мире страдают хронической почечной недостаточностью. Она занимает второе место в структуре смертности при туберозном склерозе у взрослых пациентов после поражений нервной системы, по данным клиники Майо².

Структура патологии почек при туберозном склерозе

Типичным поражением почек служат солидные образования — ангиомиолипомы и кисты (табл.1). К редким видам патологии относятся онкоцитомы, почечноклеточный рак, а также неопухольевые заболевания: нефролитиаз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, сосудистые дисплазии, мезангио-капиллярный гломерулонефрит².

Таблица 1

Виды почечной патологии при туберозном склерозе

Виды поражения	Количество больных, n = 223
Ангиомиолипомы + кисты	136 (61%)
Ангиомиолипома	34 (15%)
Кисты	9 (4%)
Поликистоз	14 (7%)
Прочие поражения почек	7 (3%)
Отсутствие поражения почек	21 (10%)

Ангиомиолипома (АМЛ) – наиболее частая доброкачественная опухоль почек, встречающаяся примерно от 0,3 до 3% в мировой популяции, причем у женщин чаще, чем у мужчин, в соотношении 2:1.

Различают 2 типа АМЛ: спорадические, а также сочетающиеся с туберозным склерозом (ТС) или легочным лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ)³. У 10% пациентов с почечными АМЛ диагностируется туберозный склероз⁴. АМЛ наблюдаются у 55-75% пациентов с ТС, характеризуются множественным и двусторонним поражением, быстрым ростом и увеличиваются в среднем на 1,25 см в год по сравнению со спорадическими ангиомиолипомами, которые увеличиваются в среднем на 0,19 см в год^{5,6}.

Раньше АМЛ при ТС чаще выявлялись во второй декаде жизни. Появление современного оборудования позволило диагностировать ангиомиолипомы у детей раннего возраста. Как правило, наиболее интенсивный рост АМЛ происходит в пубертатном периоде или юношестве и замедляется у взрослых⁷. При обследовании детей с туберозным склерозом в возрасте 10 лет у 55% выявляется патология почек, из которых 80% составляют АМЛ.

АМЛ относятся к семейству периваскулярных эпителиоидных опухолей и состоят из эпителиоидных и гладкомышечных клеток, аномальных сосудов и жировой ткани. Дифференцировка клеток может варьировать, в каждом отдельном случае один из типов клеток может доминировать. Эпителиоидные АМЛ и АМЛ с эпителиальными кистами встречаются у пациентов с ТС чаще, чем при спорадических формах^{8,9}.

Эпителиоидная ангиомиолипома является чрезвычайно редким типом опухоли, впервые описана Eble J.N. и др. в 1997 году, состоит из многочисленных атипичных эпителиоидных клеток, как правило, имеет большие размеры – 7 см и более^{9,10}.

Эпителиоидный вариант почечных АМЛ часто имеет агрессивное течение, характеризуется наличием атипичных клеточных ядер, малым содержанием жировой ткани и может малигнизироваться¹¹. Данные о способ-

ности к метастазированию АМЛ противоречивы^{12,13}. АМЛ, ассоциированные с ТС, чаще находятся в почках, но могут определяться и в других органах (преимущественно в печени, а также в селезенке, яичниках, фаллопиевых трубах, семенных канатиках, толстой кишке)¹⁴.

Особенностями АМЛ при туберозном склерозе является экспрессия маркеров HMB45 и меланина А, в норме присутствующих только на поверхности меланоцитов¹⁵.

АМЛ могут экспрессировать рецепторы к эстрогену и прогестерону, что ассоциируется с ЛАМ легких, встречающегося преимущественно у женщин. По данным КТ брюшной полости распространенность почечных АМЛ в сочетании с ЛАМ составляет 40-54%¹⁶.

Изменения генов TSC1 (9q34) или TSC2 (16p13.3), обнаруженные у пациентов с ТС, могут играть определенную роль в регуляции пути Rheb / mTOR / p70S6K, увеличивая синтез белка и, следовательно, рост клеток АМЛ¹⁷. При сопоставлении молекулярно-генетических исследований и клинических проявлений патологии почек отмечено преобладание мутаций в гене TSC2 (50,1%) над TSC1 (24,4%) (табл. 2). У 16,9% больных с типичной клинической картиной ТС не выявлены стандартные мутации. Генотип при ТС существенно влияет на фенотипические проявления почечного поражения. При наличии полиморфизма в гене TSC2 имеет место доброкачественное течение заболевания¹⁸.

При мутации гена TSC2, кисты и АМЛ бывают более крупными, чаще поражают обе почки и часто сочетаются. Больные, не имеющие типичных мутаций, по выраженности клинических проявлений почечной патологии занимают промежуточное положение между пациентами с мутациями в генах TSC1 и TSC2¹⁹.

Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования служат важным предиктором прогноза ТС.

АМЛ и сочетание их с кистами (рис. 1 а-г) встречаются чаще у женщин, чем у мужчин, в то время как развитие кист не зависит от пола (табл. 3)²⁰.

Таблица 2.

Сравнительная характеристика поражения почек при туберозном склерозе в зависимости от генотипа

	Мутация TSC1 (n=36)	Мутация TSC2 (n=75)	Недифференцированная мутация (n=23)
АМЛ	8 (22,2%)	45 (60%)	11(7,8%)
1	5 (62,5%)	1 (2,2%)	2 (8,2%)
2-4	2 (25%)	1 (2,2%)	0
> 4	1 (12,5%)	43 (95,6%)	9 (81,8%)
Двустороннее поражение	2 (25%)	44 (97,8%)	9 (81,8%)
Кисты	6 (16,7%)	23 (30,7%)	6 (26,1%)
1	4 (66,7%)	7 (30,4%)	0
2-4	0	2 (8,7%)	2 (33,3%)
>4	1 (16,7%)	13 (56,5%)	4 (66,7%)
Двустороннее поражение	1 (16,7%)	12 (52,2%)	4 (66,7%)
АМЛ + кисты	2 (5,6%)	19 (25,3%)	0
Почечная карцинома	1 (2,8%)	2 (2,7%)	0

Кисты почек при ТС определяются в 20-45% случаев и отмечаются при мутации как гена TSC1, так и TSC2 (рис. 2). Кистозное поражение варьирует от микрокистоза, не определяемого при УЗИ и диагностируемого только при биопсии почки, до типичного поликистозного фенотипа (рис. 3 а, б). Кисты могут развиваться в любом отделе нефрона, быть как единичными, так и множественными. Отличительной особенностью кист при ТС является гиперплазия клеток канальцевого эпителия, которая не встречается при других видах кист и имеет специфические черты: плотная эозинофильная цитоплазма, крупное гиперхромное ядро с неровными контурами и выделяющимся ядрышком¹⁴. Гиперплазия и пролиферация этих клеток ведет к замедлению тока ультрафильтрата плазмы и расширению выпячивающихся отделов нефрона.

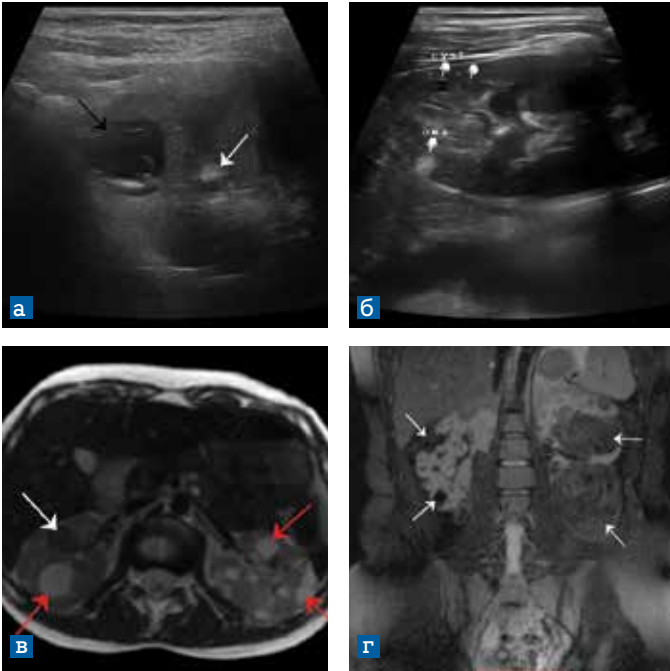


Рисунок 1. *а)* УЗИ почек. Киста (черная стрелка), АМЛ (белая стрелка); *б)* УЗИ почек. Кисты и АМЛ; *в)* МРТ, аксиальный срез. T2 взвешенное изображение. АМЛ (белая стрелка) и кисты почек (красные стрелки); *г)* МРТ, коронарный срез. T2 взвешенное изображение, полученное с подавлением МР сигнала от жира. Множественные АМЛ почек (белые стрелки) различных размеров в обеих почках

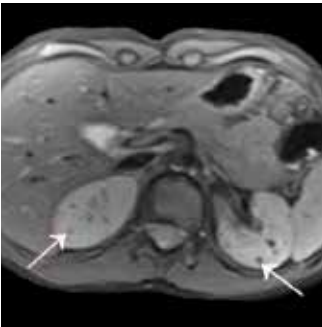


Рисунок 2. МРТ, аксиальный срез. Изображения, взвешенные по протонной плотности. Множественные мелкие АМЛ в обеих почках (стрелки).

Таблица 3.

Влияние пола и возраста на поражение почек при туберозном склерозе

	Мужчины n = 68	Женщины (n = 66)
АМЛ	25 (36,6 %)	39 (59,1 %)
1	1 (4 %)	7 (17,9 %)
2-4	1 (4 %)	2 (5,1 %)
> 4	23 (92,0 %)	30 (76,9 %)
Двустороннее поражение	23 (92 %)	32 (82,1 %)
Кисты	15 (22 %)	20 (30,3 %)
1	4 (26,7 %)	9 (45 %)
2-4	2 (13,3 %)	0
>4	8 (53,3 %)	10 (50 %)
Двустороннее поражение	8 (53,3 %)	9 (45 %)
АМЛ + кисты	7 (10,3 %)	17 (25,8 %)



Рисунок 3. а) УЗИ. Поликистоз почек у пациента с ТС; б) МРТ, коронарный срез. T2 взвешенное изображение, полученное с подавлением MR сигнала от жира. Поликистоз почек у пациента с ТС.

В настоящее время установлена роль в кистогенезе нарушения функции ресничек тубулярного эпителия (цилиарная гипотеза). Этот фактор имеет значение и при ТС. Установлена связь между гамартином, туберином, полицистином-1 и состоянием длины ресничек в клетках-предшественницах нефротелия²¹. При мутации генов ТС имеется укорочение ресничек нефротелия, нарушение полярности клеток, что также приводит к замедлению тока жидкости в канальцах и их кистозному расширению. Установлено, что полицистин-1 и туберин связываются друг с другом посредством СООН-групп²². Предполагается, что туберин контролирует перемещение полицистина-1 на поверхность клеточных мембран, регулируя его функцию.

В 2-5% случаев у больных ТС имеют место изменения, аналогичные таковым при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Это связано с сочетанной делецией гена TSC2 и PKD1, расположенных на коротком плече 16 хромосомы и непосредственно прилегающих к друг другу^{23,24}. Эта патология почек проявляет себя в более раннем возрасте, может быть диагностирована по данным УЗИ плода и протекает более тяжело, чем при аутосомно-доминантной поликистозной 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 в подростковом возрасте. Очевидно, потеря экспрессии клетками почечного эпителия туберина и полицистина дает синергический эффект в процессе кистогенеза²⁵. Наряду с гигантскими кистами в почках у этих больных имеются и множественные ангиомиолипомы.

К более редкому поражению почек (менее 2% больных) относится почечно-клеточный рак. Средний возраст выявления карциномы при ТС – 28 лет (в более молодом возрасте, чем в популяции), однако, имеются сообщения о диагностике этой патологии у детей^{12,26}. Подозрение на почечно-клеточный рак возникает при УЗИ солидного образования с неровными контурами,

неоднородного по структуре, бедного жировой тканью. При стандартной окраске гематоксилином-эозином клеточный состав АМЛ, бедной жировой тканью, и почечной карциномы неотличим. Для дифференциальной диагностики необходимо иммуногистохимическое исследование. Наличие положительной окраски на HMB45 и меланин А служит диагностическим маркером АМЛ и позволяет исключить почечно-клеточный рак¹⁴.

Редкой доброкачественной опухолью почек является онкоцитомы. При ТС она встречается чаще, чем в популяции. Онкоцитомы преимущественно состоит из эпителиоидных клеток и является доброкачественной.

К редким неопухолевым поражениям почек при ТС относятся сосудистые дисплазии, пороки почечной ткани, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз и нефролитиаз. Фокально-сегментарный гломерулосклероз возникает после частичной или тотальной нефрэктомии вследствие гиперфильтрации в оставшихся нефронах и ведет к прогрессирующему снижению почечной функции.

Больные ТС предрасположены к развитию нефролитиаза. Он часто развивается на фоне приема противосудорожных препаратов: топирамата и зонизамида, которые ингибируют карбоангидразу, что ведет к снижению экскреции цитрата. Другим фактором, увеличивающим риск развития нефролитиаза, служит поликистоз почек, при котором нарушается функция канальцев, что ведет к гипоцитратурии и гиперкальциурии²⁷.

Жизненно-угрожающими осложнениями при почечных АМЛ, ассоциированных с ТС являются спонтанные кровотечения у 17-20% пациентов, которые в 43,5% случаев могут рецидивировать²⁸.

Факторами, связанными с увеличением риска кровотечений почечных АМЛ являются: размеры образования > 4см в диаметре, аневризмы артерий более 5мм, беременность и применение эстрогенсодержащих контрацептивов^{29,30}.

Почечные АМЛ ассоциируются с двумя типами поражений:

1. Ретроперитонеальное кровотечение со всеми признаками внутренней кровопотери: холодный пот, артериальная гипотония, слабость; у 20% возникает постгеморрагический шок (синдром Вундерлиха). Это состояние требует немедленного хирургического вмешательства. Как правило, производится резекция почки или нефрэктомия.

При микроскопическом исследовании удаленной почки в участках ткани, выглядевших на разрезе нормальными, выявляются микроангиолипомы или микрокисты, а при иммуногистохимическом исследовании среди нормальной ткани – отдельные клетки, дающие положительную окраску на НМВ45 и меланин А.

2. Второй тип поражения связан с конгломерацией нескольких АМЛ, инфильтративный рост их в окружающую ткань и сдавление паренхимы приводит к постепенному бессимптомному формированию хронической почечной недостаточности, а также к нарушению уродинамики, инфекции мочевой системы и редко к тромбозу почечной вены^{17,30}. Однако функция почек чаще всего длительно не бывает нарушенной даже у больных с массивными двусторонними АМЛ³¹. Структура клинических проявлений АМЛ представлена в таблице 4.

Таким образом, поражения почек при ТС встречаются часто и могут иметь осложнения, требующие экстренной специализированной медицинской помощи.

Диагностика АМЛ почек

Радиологические и гистологические различия между типами почечных ангиолипом имеют важное значение в клинической практике. Трудность в диагностике представляют АМЛ, состоящие преимущественно из эпителиоидных клеток со сниженным содержанием жировых клеток, а также диаметром менее 2 см, что вынуждает проводить дифференциальный диагноз с почечной карциномой^{17,31}.

Большинство опухолей почек выявляются при УЗИ, которое выполняется по поводу других заболеваний,

Таблица 4.

Структура клинических проявлений почечной ангиомиолипомы

Клинические проявления	Число больных, %
Боли в поясничной области	27,5
Забрюшинные кровотечения	11
Пальпируемая опухоль	23,1
Гематурия	3
Лихорадка	6,6
Повышение АД	11
Потеря аппетита	1
Слабость	12
Снижение массы тела	2,2
Инфекционно-воспалительная патология мочевых путей	7,6
Бессимптомное течение	35,1

таким образом, диагностируется 80% бессимптомных опухолей. Хорошо очерченная гиперэхогенная структура с интенсивными яркими включениями без дорожки ослабления эхосигнала наиболее характерна для АМЛ (рис. 4), но в 32% наблюдений при малых размерах образования дифференциальный диагноз, по данным УЗИ, невозможен^{31,32}.

**Рисунок 4.** УЗИ почек. Крупная АМЛ почки.

Еще недавно считалось, что характерные черты АМЛ при УЗИ практически патогномоничны. Однако современные исследования показали, что в 12% наблюдений опухолевый узел при почечно-клеточном раке может быть гиперэхогенным и таким образом, симулировать АМЛ при УЗИ. В связи с этим для подтверждения диагноза АМЛ показаны КТ или МРТ, по данным которых в абсолютном большинстве случаев можно дифференцировать рак почки и АМЛ³³.

Ангиомиолипомы можно разделить рентгенологически на «классические» и «бедные жировыми клетками».

Отличительным признаком классических ангиомиолипом является содержание большого количества жировых клеток, они обычно диагностируются с помощью КТ (рис. 5) или МРТ (рис. 6 а, б, в)³⁴.

На нативном КТ наличие низкоплотных областей менее 10 HU позволяет идентифицировать жировые клетки в ангиомиолипомах, однако, при низком содержании, а также рассеянном или диффузном их распределении в новообразовании они могут быть не обнаружены³⁵.

Кроме того, внутриопухолевые кровоизлияния в АМЛ могут маскировать жировые клетки, особенно при их малом количестве, и привести к ошибочному диагнозу рака почки³⁶.

Ангиомиолипома редко содержит кальцификаты, в отличие от почечно-клеточного рака³⁷.

В дифференциальной диагностике АМЛ и липосаркомы необходимо учитывать наличие веретенообразных сосудов, аневризм и околопочечных гематом, которые более характерны для ТС³⁸.

По радиологическим признакам классифицируют АМЛ, содержащие менее 25% жировых клеток на три подтипа: гиперденсивные, изоденсивные или ангиомиолипомы с эпителиальными кистами³⁹.

Гиперденсивные очаги АМЛ на нативной КТ и T2 гипоинтенсивные на МРТ характеризуют гладкомышечный компонент опухоли и являются ключом к опреде-



Рисунок 5. РКТ, аксиальный срез. АМА (стрелка).

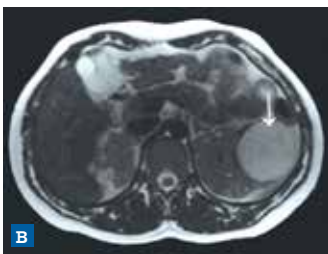
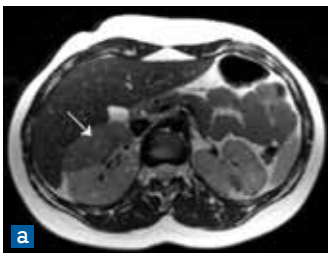


Рисунок 6. а) МРТ, аксиальный срез. T2 взвешенное изображение. Крупная АМА в правой почке (белая стрелка) б) МРТ, коронарный срез. T2 взвешенное изображение, полученное с подавлением МР сигнала от жира. Крупная АМА в правой почке (белая стрелка) в) МРТ, аксиальный срез. T2 взвешенное изображение. Крупная АМА в левой почке (белая стрелка).

лению ее типа. Гиперденсивные ангиомиолипомы составляют примерно 4-5% АМА, как правило, до 3-х см в диаметре, обычно содержат только 3-10% жировых клеток^{6,40}.

Изоденсивные АМА встречаются редко, характеризуются диффузным распределением жировых клеток, в связи с чем не определяются на нативном КТ, при УЗ-исследовании обычно имеют гиперэхогенную

структуру по отношению к почечной паренхиме. Многочисленные исследования в дифференциальной диагностике изоденсивной АМЛ и почечно-клеточного рака противоречивы и не обнаружили четких различий между ними⁴¹.

Ангиомиолипома с эпителиальными кистами является еще одним чрезвычайно редким вариантом развития опухоли с низким содержанием жировых клеток⁴². Эпителиоидные ангиомиолипомы рентгенологически обычно выявляются в виде новообразований больших размеров с очагами кровоизлияний и некрозов. Большинство эпителиоподобных АМЛ являются гиперденсивными на нативной КТ (как правило, более 45 HU) и T2-гипоинтенсивными на МРТ, они могут быть как гетерогенными, так и гомогенными с множественными кистозными включениями⁴³. Для проведения дифференциального диагноза эпителиоидной ангиомиолипомы и почечно-клеточного рака используют маркеры меланосом-ассоциированных белков (HMB-45 антиген, Melan-A) и гладкомышечных маркеров (HNF-35, SMA, и кальдесмона)^{9,10}. Эпителиальные опухолевые маркеры: эпителиальный мембранный антиген (ЭМА) и цитokerатин, которые, как правило, положительны при почечно-клеточном раке, будут отрицательны при эпителиоидных ангиомиолипомах⁴⁴.

МРТ может быть использован в диагностике АМЛ, однако этот метод не позволяет дифференцировать жировые клетки от внутриклеточных жировых включений. Потеря MR-сигнала на границе новообразования и почечной паренхимы может указывать на наличие ангиомиолипомы⁴⁵.

КТ с контрастированием и ангиография позволяет изучить ангиоархитектонику почки и новообразования. Наличие аневризм в АМЛ размером 5 мм и более позволяет различать пациентов, подверженных риску кровоизлияния, и прогнозировать его с чувствительностью 100% и специфичностью 86%, в то время как при размере опухоли 4 см или более специфичность уменьшается до 38%⁴⁶.

Европейская ассоциация урологов рекомендует выполнение компьютерной томографии с контрастированием, а МРТ показано пациентам с аллергической реакцией на контрастные вещества, а также беременным и детям.

Биопсия показана при АМЛ до 3 см в диаметре для исключения процесса малигнизации и в тех случаях, когда другие методы клинического и лабораторного исследования не дают возможности поставить диагноз или уточнить его в такой мере, которая необходима для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения⁶. Биопсия почки может быть осложнена кровотечением из обильно васкуляризированной АМЛ или при диссеминации клеток почечной карциномы.

Больные ТС требуют регулярного мониторингования состояния мочевыводящей системы.

Детям с ТС до 5-летнего возраста показано УЗИ 1 раз в 2 года при отсутствии поражения почек, а при выявлении АМЛ или кист – 1 раз в год. При подозрении на почечно-клеточный рак – МРТ 1 раз в 6 мес. или чаще по показаниям.

При наличии множественных АМЛ и поликистозе почек у больных с ТС необходим постоянный контроль функции почек и артериального давления.

Лечение поражений почек при туберозном склерозе

Консервативная терапия заболеваний почек при ТС была только симптоматической: постоянный прием гипотензивных средств (препаратами выбора были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-1), посиндромная терапия хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем программный гемодиализ и трансплантация.

Благодаря изучению регулирующей роли белков туберина и гамартина в генезе образования АМЛ (рост и пролиферация клеток и их выживаемость) в связи с их супрессивным действием на mTOR1-фактор стало возможным применение ингибитора mTOR рапамицина в качестве патогенетического лечения ТС⁴⁷.

Многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования EXIST-1 и EXIST-2 по применению эверолимуса при АМЛ, ассоциированных с ТС показало, что у большинства больных, получавших препараты ингибитора mTOR рапамицина в течение 1 года, существенно уменьшились размеры образования (на 20-80% от исходных величин). Через год после отмены препарата у большинства пациентов средние размеры АМЛ увеличились на 28-86% от исходных, хотя у некоторых больных уменьшение размеров опухоли сохранялось и после отмены терапии^{48,49}. Результаты исследования подтвердили превосходство клинической эффективности эверолимуса над плацебо по времени прогрессирования почечных АМЛ и кожных очагов.

Экспериментальные работы по лечению ТС препаратами интерферона, антителами к факторам роста (анти-VEGF и др.) показали уменьшение тяжести проявления заболевания⁵⁰. Другой потенциальной группой препаратов в терапии ТС могут стать ингибиторы фарнезил-трансферазы, которая необходима для активации Rheb-фактора – главного регулятора киназной активности mTOR⁴⁷.

При сочетанной мутации в генах TSC2 и PKD1 возможно изучение действия препаратов, направленных на уменьшение роста кист в почках. К ним относятся антагонисты V2-рецепторов вазопрессина (толваптан), модуляторы клеточного гомеостаза Ca⁺⁺ (триптолид), ингибиторов тирозинкиназы (росковитин), аналогов соматостатина (октреотид).

Эволюция развития хирургических методов лечения новообразований почек шла от открытых оперативных вмешательств к малоинвазивным, в большей степени сохраняющим функциональную часть паренхимы почки, что особенно важно при множественном поражении АМЛ. Поэтому в последнее десятилетие подходы как к консервативному, так и хирургическому лечению существенно изменились.

Хирургическая тактика в отношении АМЛ почек при ТС была выжидательной и заключалась в резекции почки или нефрэктомии при АМЛ больших размеров или при жизнеугрожающих кровотечениях. В настоящее время хирургическая тактика с выжидательной сменилась на упреждающую.

При лечении АМЛ приоритетными считаются малоинвазивные органосохраняющие методы. Пациентам с объемными образованиями почек, ассоциированными с ТС, рекомендованы три вида лечения: оперативное (резекция почки или нефрэктомия), эмболизация (подготовительный этап или самостоятельный метод лечения), абляция (крио-, радиочастотная и микроволновая), основанные на данных радиологических и гистологических методов обследования. Однако на сегодняшний день не выработана общепринятая тактика и точные показания к тому или иному виду лечения.

Хирургическое лечение показано больным с крупными опухолями, когда риск разрыва АМЛ и забрюшинного кровотечения очень высок, с наличием клинических проявлений или интенсивным ростом опухоли. Больным с небольшими опухолями без клинических проявлений показано динамическое наблюдение.

Анализ результатов оперативного лечения почечных АМЛ с 2000 по 2010 годы представлен в таблице 5, который не показал различий времени оперативного вмешательства, тепловой ишемии, объема кровопотери и частоты осложнений при выполнении открытой и лапароскопической резекции почки⁵¹.

В литературе появляется все больше сообщений об успешной эмболизации при АМЛ почек. Преимуществами метода является сохранение функциональной паренхимы почки путем суперселективной эмболизации сосуда АМЛ. Селективная эмболизация является методом выбора в лечении больных ТС с единственной почкой или множественными двусторонними АМЛ, а также при сопутствующей патологии и высоком риске оперативного лечения. Этот метод применяется для

Таблица 5.
Результаты резекции почки при АМА

Авторы	Yip et al 2000 Г.	Heidenreich et al, 2002 Г.	Boorjian et al, 2007Г	Minervini et al, 2007 Г	Simmons et al, 2009 Г.	Msezane et al, 2010 Г.
n пациентов	16	28	58	34	35	14
Хирургические вмешательства	Открытая операция	Открытая операция	Открытая операция	Открытая операция	Лапароскопическая	Лапароскопическая
Размеры опухоли (см)	<4см- у4; 4-10-у4; 10-20- у 3; >20 у 5	5,5 (2,5-17,0)	3,9 (0,8-12,5)	4,8 (0,8-15,0)	<2 у9; 2-4 у 14; >4 у12	2≥0 (1,6-3,4)
Осложнения	2 (12,5%)	3 (10,7%)	7 (12,1%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)	3 (21,4%)
Средний прирост креатинина mg/dl	-	0,3	0,1	0,04	-	-
Рецидив симптомов	0(0)	0(0)	2 (3,4%)	2(5,9%)	-	0(0)
Средняя длительность наблюдения	26,4	57,6	96,0	56,0	-	28,8

лечения осложнений АМЛ (макрогематурия, самопроизвольный разрыв, компрессия чашечно-лоханочной системы и почечных сосудов) и с целью профилактики кровотечений³³.

Для эмболизации АМЛ используют различные вещества – этанол, частицы поливинилалкоголя, микросферы, сочетание эмболизации дистального кровотока поливинилалкоголем с последующей эмболизацией приносящих сосудов спиралями. Проведение селективной эмболизации способствует склерозированию и уменьшению размеров АМЛ, менее травматичному ее последующему оперативному удалению⁵².

Уменьшение размеров АМЛ после эмболизации зависит от состава ткани опухоли. АМЛ, состоящие преимущественно из жировых клеток, при эмболизации уменьшаются незначительно, и в ряде наблюдений требуют повторного вмешательства³³.

После почечной артериальной эмболизации частота развития постэмболизационного синдрома составляет от 10% до 30%, что связано с воспалительной реакцией и некрозом ткани АМЛ.

Данные результатов исследований селективной эмболизации почечных АМЛ при ТС представлены в таблице 6⁵¹. Они демонстрируют значительную частоту рецидивов кровотечения, прогрессирование роста новообразований, что связано с включением в исследование пациентов с большими размерами АМЛ.

Современная терапия АМЛ при ТС включает термическую абляцию: микроволновую, радиочастотную и криодеструкцию. Преимуществами абляции являются малоинвазивность, хороший терапевтический эффект, малый койко-день и практически отсутствие противопоказаний⁵³.

Радиочастотная абляция (РЧА) была разработана в середине 1990-х годов и в настоящее время является наиболее изученным методом среди всех видов энергетической абляции. РЧА выполняется чрескожным, лапароскопическим и лапаротомным доступами.

Таблица 6
Результаты селективной эмболизации почечных АМА при ТВС

Авторы	Lee et al, 2009 г.	Ramon et al 2009 г	Bishay et al, 2010 г	Chick et al, 2010 г	Chan et al, 2011 г	Villalta et al, 2011 г	Hocquelet et al, 2014г.
N пациентов	11	41	16	34	27	48	19
Размер АМА (средний) см	8,57	10,3	15,0	11,9	10,9	7,8	136 ml(vol)
Осложнения	1 (9,1%)	8 (19,5%)	2 (12,0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	5 (10,4%)	1 (10,5%)
Повторные кровотечения, рост АМА, симптомы	2 (18,2%)	16 (39,0%)	3 (18,8%)	5 (14,7%)	6 (22,2%)	14 (29,2%)	2 (10,5%)
Повторная ангио-эмболи- зация	1 (9,1%)	15(36,6%)	9(56,3%)	2 (5,9%)	4 (14,8%)	14 (29,2%)	2 (10,5%)
Операции	1 (9,1%)	3 (7,3%)	0(0)	2 (5,9%)	4 (14,8%)	1 (2,1%)	0(0%)
Период наблюдения	28,2	57,6	29,0	44,2	85,2	14,0	28,0

Методика представляет собой введение атравматического электрода в опухоль и воздействие на последнюю током, приводя к необратимым изменениям в клетках и ткани АМЛ⁵⁴. Прогревание опухолевой ткани до температуры, превышающей 60С0 достигается за счет быстрого движения электронов в ограниченном поле, которое создается путем подачи радиочастотной энергии в диапазоне 375-500 КHz. Метод позволяет эффективно лечить опухоли различных локализаций. Недостатками РЧА является невозможность радикального воздействия на опухоли диаметром более 30 мм, а также на опухоли, расположенные близко к крупным сосудам (за счет эффекта теплопотери)⁵⁵.

Лучшие результаты РЧА получены при экзофитном расположении опухоли, когда более 25% диаметра находится в паранефральной клетчатке⁵⁵.

Другим методом лечения АМЛ при ТС является микроволновая абляция (МВА). Данная технология позволяет за короткое время вызывать нагрев окружающих антенну тканей до очень высокой температуры, достигающей 120 С°. При этом прогрев осуществляется за счет быстрого колебания молекул воды, вызываемого подачей энергии с длиной волны 915 MHz или 2.45 GHz. Преимуществами МВА является потенциальная возможность лечения образований диаметром более 30 мм и значительно менее выраженный эффект теплопотери.

Ряд клинических исследований сообщают об эффективности и безопасности использования МВА при лечении АМЛ ассоциированных с ТС.

Cristescu M. и соавторы наблюдали уменьшение диаметра и объема АМЛ сразу после МВА на 1,8% и 1,7%, соответственно. При последующем наблюдении, через 23,1 месяца отмечено уменьшение диаметра и объема опухоли на 29% и 47%, а также снижение васкуляризации по данным КТ и МРТ. Спонтанные кровотечения после вмешательства не были отмечены⁵⁶.

Накопленный опыт криоабляции с использованием лапароскопического и перкутанного доступов показал

её преимущества над резекцией почки при малых опухолях и АМА⁵⁹. Эффективность и безопасность криоабляции ангиомиолипом почек диаметром до 7,2 см, подтвердил Byrd G.F. и соавт⁵⁷.

При криоабляции опухоль подвергается очень быстрой и глубокой заморозке до температуры достигающей $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего производится такое же быстрое оттаивание. Охлаждение тканей осуществляется путем испарения на конце специального кризонда сжиженного газа Аргона, подаваемого в контур под очень высоким давлением (240-180 атмосфер). Очень важным преимуществом криоабляции является практически полная безболезненность вмешательства, позволяющая выполнять операции только под местной анестезией, возможность постоянного ультразвукового контроля за образованием «ледяного шара», что позволяет не только точно видеть объем деструкции опухоли, но и избежать повреждения прилежащих к ней жизненно-важных органов и структур.

Впервые у подростков с АМА (размер 2,1-7,7 см), ассоциированных с ТС продемонстрировали уменьшение в размере и хорошую переносимость при использовании лапароскопической криодеструкции (ЛКА) Trelborg K. и соавторы. Последующий период наблюдения составил 37 месяцев (диапазон 20-62 месяцев). Ретроспективный анализ показал, что криодеструкция АМА в детском возрасте является альтернативой существующим методам лечения, таким как частичная нефрэктомия и суперселективная ангиоэмболизация⁵⁸.

Flum A.S. и соавторы предложили алгоритм диагностики и лечения почечных ангиомиолипом при ТС, который основан на результатах исследований, проведенных с 1999 по 2014 г. (рис. 7)⁵⁹.

Таким образом, ангиомиолиптома (АМА) – одна из самых распространенных доброкачественных мезенхимальных опухолей почки, которые часто ассоциируются с ТС. АМА почек наиболее часто диагностируются при УЗИ, в большинстве случаев КТ и МРТ позволяют дифференцировать АМА от почечно-клеточного рака.

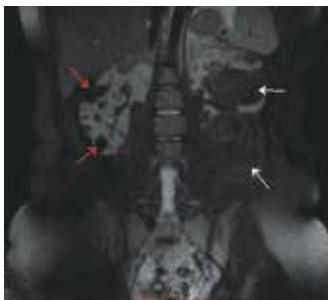


Рисунок 7. Множественные АМЛ почек (белые стрелки) и кисты почек (красные стрелки, режим T2 FS (подавление жира), коронарный срез)

Проведенные клинические многоцентровые двойные слепые рандомизированные исследования подтверждают, что ингибитор mTOR является эффективным, безопасным патогенетическим методом лечения почечных АМЛ при ТС, позволяющим сохранить функционирующую паренхиму.

В 2012 году FDA был утвержден и рекомендован в качестве 1-й линии терапии ТС при асимптомных новообразованиях ≥ 3 см в диаметре – ингибитор mTOR (эверолимус), который обеспечивает тройной эффект воздействия на опухоль: уменьшает рост, метаболизм и ангиогенез АМЛ и кист почек.

Европейская ассоциация урологов рекомендует с 2014 года применение ингибитора mTOR, а при неэффективности консервативной терапии и возникновении осложнений выполнение стандартных хирургических вмешательств, суперселективной эмболизации или радиочастотной абляции. Консервативная терапия с использованием ингибитора mTOR (эверолимус) предупреждает повторные кровотечения из АМЛ у пациентов с ТС в отличие от селективной эмболизации при длительном наблюдении⁶⁰.

Каждый метод лечения почечных АМЛ при ТС имеет свои преимущества в зависимости от клинической ситуации.

Предпочтительным методом лечения признана консервативная терапия, которая может быть комбинирована с малоинвазивными нефронсберегающими операциями.

Литература

1. O'Callaghan F.J., Noakes M.J., Martin C.N., Jsborn J.P. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int.* 2004;94:853-857.
2. Stillwell T.J., Gomez M.R., Kelalis P.P. Renal lesion in tuberous sclerosis. *J. Urol.* 1987;138:477-481.
3. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, Kratzer W, Akinli AS, Haenle MM and Graeter T. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging.* 2014;39:1009-1013.
4. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF and Johnson ND. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:966-971.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345–1356. doi: 10.1056/NEJM-ra055323.
6. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014 Jun;39(3):588-604.
7. Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P. et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J. Urol.* 1998;160:141-145.
8. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. (2009) Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 33:289-297.
9. Eble JN, Amin MB, Young RH (1997) Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: a report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *Am J Surg Pathol* 21:1123-1130.
10. Park HK, Zhang S, Wong MK, Kim HL. Clinical presentation of epithelioid angiomyolipoma. *Int J Urol.* 2007;14:21-25.
11. Cui L, Zhang JG, Hu XY, Fang XM, Lerner A, Yao XJ and Zhu ZM. CT imaging and histopathological features of renal epithelioid angiomyolipomas. *Clin Radiol.* 2012; 67:e77-82.
12. Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996;11:481-485.
13. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* 2002;168:1315-1325.
14. Siroky B J., Hong Y., Bissler J.J. Clinical and Molecular Insights into Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011;26:839-852.
15. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Под редакцией С.В.Петрова и Н.Т.Райхлина. – Казань: Титул, 2000 г. с-287.
16. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35:14-26.
17. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452:119-132.

18. Rouviere O, Nivet H, Grenier N, Zini L and Lechevallier E. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94:225-237.
19. Dabora S.L., Joswiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68:64-80.
20. Rakowski S.K., Wintercorn E.B., Paul E. et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70:1777-1782
21. Aldred M., Bonnet C.S., von Ruhland C. et al. Investigating the mechanism of pathogenesis underlying tuberous sclerosis complex. TSC international research conference. 2008:13.
22. Kleymenova E., Ibragimov-Bescrovnaya O., Kugoh H. et al. Tuberin-dependent membrane localization of polycystin-1: a functional link between polycystic kidney disease and the TSC2 tumor suppressor gene. *Mol. Cell.* 2001;7:823-832.
23. Brook-Carter P.T., Peral B., Ward C.J. et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease – a contiguous gene syndrome. *Nat. Genet.* 1994;8:328-332.
24. Sampson J.R., Maheshwar M.M., Aspinwall R. et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic disease 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61:843-851.
25. Kwiatkowski D.J. *Genetic Diseases of the Kidney*. 2009;30:527-542.
26. Breyssem L., Nijs E., Proesmans W., Smet M.H. Tuberous sclerosis with cystic renal disease and multifocal renal cell carcinoma in a baby girl. *Pediatr. Radiol.* 2002;32:677-680.
27. Dixon B.P., Hulbert J.C., Bissler J.J. Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;118(1):e15-20.
28. Muller A, Rouviere O. Renal artery embolization-indications, technical approaches and outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2015 May;11(5):288-301.
29. Krueger DA and Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49:255-65.
30. Siroky B.J., Czyzyk-Krzeska M.F., Bissler J.J. Renal involvement in tuberous sclerosis complex and von Hippel–Lindau disease: shared disease mechanisms? *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2009;5:143-156.
31. Матвеев В.Б., Сорокин К.В. Ангиомиолиптома почки: диагностика и лечение // *Онкоурология.* 2006;2:14-21.
32. Henderson R.J., Germany R., Peavy P.W. Fat density in renal cell carcinoma // Demonstration with computerized tomography. - *J. Urol.* - 1997. - Vol. 157. - P. 1347-1348.
33. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Кондрашин С., Григорьев Н., Мартиросян Г., Сорокин Н. Суперселективная эмболизация в профилактике самопроизвольного разрыва ангиомиолипомы почек. *Врач.* 2011;10:59-61.
34. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Uro.* 2008;180:836-843.

35. Simpson E, Patel U. Diagnosis of angiomyolipoma using computed tomography-region of interest ≤ -10 HU or 4 adjacent pixels ≤ -10 HU are recommended as the diagnostic thresholds. *Clin I.* 2006;61:410-416.
36. Corr P, Yang WT, Tan I. Spontaneous haemorrhage from renal angiomyolipomata. *Australas Radiol.* 1994;38:132-134.
37. Strotzer M, Lehner KB, Becker K. Detection of fat in a renal cell carcinoma mimicking angiomyolipoma. *Radiology.* 1993;188:427-428.
38. Israel GM, Bosniak MA, Slywotzky CM, Rosen RJ. CT differentiation of large exophytic renal angiomyolipomas and perirenal liposarcomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:769-773.
39. Milner J, McNeil B, Alioto J, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol.* 2006;176:905-909.
40. Hafron J, Fogarty JD, Hoenig DM, Li M, Berkenblit R, Ghavamian R. Imaging characteristics of minimal fat renal angiomyolipoma with histologic correlations. *Urology.* 2005;66:1155-1159.
41. Fine SW, Reuter VE, Epstein JI, Argani P. Angiomyolipoma with epithelial cysts (AMLEC): a distinct cystic variant of angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:593-599.
42. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA. Cystic angiomyolipoma of the kidney: a clinicopathologic description of 11 cases. *Mod Pathol.* 2006;19:669-674.
43. Tsukada J, Jinzaki M, Yao M, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: radiological imaging. *Int J Urol.* 2013;20:1105-1111.
44. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
45. Israel GM, Hindman N, Hecht E, Krinsky G. The use of opposed-phase chemical shift MRI in the diagnosis of renal angiomyolipomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1868-1872.
46. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology.* 2002;225:78-82.
47. Четкина Е.В. Сигнальные пути нутриентов и ревматические заболевания. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(3);313-323.
48. Franz DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiocyotomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics* 2013;7:211-21.
49. Bissler JJ, McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:140-151.
50. Lee L., Sudentas P, Donohue B. et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse model. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004.
51. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, Perry KT, Nadler RB. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* 2016 Apr;195(4P1):834-46.

52. Melvin Omodon, Gloria Ayuba, Indravadan J. Patel. Review of renal artery embolization for treatment of renal angiomyolipoma. <http://www.hoajonline.com/nephrology/2054-7161/3/1>.
53. Jay D Raman, Syed M Jafri, and David Qi. Kidney function outcomes following thermal ablation of small renal masses. *World J Nephrol.* 2016 May 6; 5(3): 283-287.
54. Павлов А.Ю., Клименко А.А., Момджан Б.К., Иванов С.А. Радиочастотная интерстициальная термоабляция (РЧА) рака почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2011; 2-3;109-111.
55. Yang Y1, Yang R2, Guo H3. Clinical observation on laparoscopic radiofrequency ablation assisted enucleation for the renal epithelial angiomyolipoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Aug 13;94(30):2359-2362.
56. Cristescu M, Abel EJ, Wells S, Ziemlewicz TJ, Hedican SP, Lubner MG, Hinshaw JL, Brace CL, Lee FT Jr. Percutaneous Microwave Ablation of Renal Angiomyolipomas. *MCardiovasc Intervent Radiol.* 2016 Mar;39(3):433-40.
57. Byrd G.F, Lawatsch E.J, Mesrobian H.G., Begun F, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 2006. Vol. 176. № 4. P. 1512-1516.
58. Абдуллин И.И., Фатихов Р.Р., Кепшишев Н.Г., Шадеркин И.А., Щербинин Н. Криоабляция ангиомиолипомы почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;4;80-81.
59. Trelborg K, Nielsen TK, Ostraat E, Olsen LH. Laparoscopic cryoablation of angiomyolipomas in adolescents and young adults: A report of four cases associated with tuberous sclerosis and 1 case of sporadic origin *J Pediatr Urol.* 2016 Jun 11. pii: S1477-5131(16)30119-X.
60. Flum AS et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma *J Urol* 195 (4 Pt 1), 834-846. 2015 Nov 21.
61. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Рекомендации по почечно-клеточному раку. 2014-2016.



13

глава

ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

И.Э. СТЕПЛЯН

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое заболевание легких, которое может развиваться в рамках комплекса туберозного склероза (ЛАМ-КТС) или без явной причины (спорадический ЛАМ).

История

Первое описание поражения легких у пациентки с КТС (болезнью Бурневилля) принадлежит R. Lutenbacher, который в 1918 г. опубликовал наблюдение «атипичной дизэмбриомы почек, острого субмиллярного карциноматоза легких с генерализованной эмфиземой и двусторонним пневмотораксом»¹. Спорадический ЛАМ был впервые описан E. von Stossel в 1937 г., как «мышечный склероз легких»².

Понимание механизмов развития ЛАМ пришло после открытия генов комплекса туберозного склероза – TSC1 и TSC2 в 90-е годы XX века.

Эпидемиология

До последнего времени считалось, что ЛАМ обнаруживают примерно у 30-40% женщин с КТС³⁻⁶. В публикации 2013 г. по результатам целенаправленного скрининга пациенток с КТС эта цифра возросла до 80%⁷.

ЛАМ у мужчин и детей с КТС считался казуистикой, но появились данные о том, что кистозные изменения в лёгких выявляют у 13% пациентов мужского пола с КТС⁸.

Распространенность спорадического ЛАМ составляет 1 на 400 000 женщин детородного возраста³.

Клинические проявления

ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного

выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья. Внегочная лимфаденопатия и разрастания кистозных масс, которые принято называть лимфангиолейомиомами, могут приводить к нарушению циркуляции лимфы в брюшной полости и тазовых органах. У больных ЛАМ часто встречаются ангиолипомы почек и субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы. Проявления и темпы прогрессирования ЛАМ значительно варьируют, что затрудняет определение прогноза заболевания.

Диагностика

Диагностические критерии

Диагноз устанавливают на основании характерных проявлений болезни и картины изменений в легких на КТВР и подтверждают результатами биопсии легких, экстрапульмональных лимфатических узлов и лимфангиолейомиом. Гистологический диагноз основывается на характерной морфологии клеток ЛАМ и результатах иммуногистохимических исследований: положительной реакции на актин гладких мышц и НМВ45 антитела. У пациентов с множественными кистами легких установление диагноза ЛАМ только на основании картины КТВР создает риск диагностических ошибок³.

Ниже приведены категории вероятности диагноза ЛАМ, сформулированные в Руководстве по диагностике и лечению ЛАМ, разработанном группой экспертов Европейского Респираторного Общества (ЕРО) на основе принципов доказательной медицины³.

Определенный ЛАМ

1) характерная или сходная картина изменений в легких на КТВР и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого; или

2) характерная картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиолипомой в почках, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости, лимфангиолейомиома или поражение ЛАМ лимфатических узлов, определенный или вероятный КТС.

Вероятный ЛАМ

- 1) характерные картина изменений в легких на КТВР и клиническое течение болезни или
- 2) сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости.

Возможный ЛАМ

Характерная или сходная картина изменений в легких на КТВР.

В случаях наличия у пациентов КТС, ЛАМ расценивают, как ассоциированный с ним. Приведенные выше диагностические критерии ЛАМ применимы только у женщин. У мужчин диагноз ЛАМ, ассоциированного с КТС (ЛАМ-КТС), может быть установлен только на основании сочетания характерной или сходной картины изменений в легких на КТВР и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого. Диагноз ЛАМ, особенно в случаях, когда он вероятен или возможен, требует исключения альтернативных заболеваний, характеризующихся кистозными изменениями в легких.

Гистологические критерии диагностики

ЛАМ характеризуется двумя типами изменений: кистами; множественной узелковой пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидоподобных клеток (рис.1).

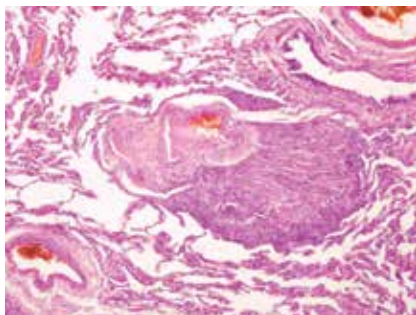


Рисунок 1. Гистологический препарат биоптата легкого пациентки с ЛАМ.

Оба типа изменений сочетаются в различном соотношении и на ранней стадии заболевания могут быть мало заметными. В случаях обнаружения типичной пролиферации незрелых гладкомышечных и эпителиоидоподобных клеток вне нормальных мышечных структур, сочетающейся с формированием кист, вкупе с характерными симптомами и КТВР картиной рутинной окраски препаратов гематоксилином и эозином обычно бывает достаточно для постановки диагноза. Иммуногистохимические исследования на актин гладких мышц, десмин и НМВ45 дают ценную дополнительную информацию, особенно важную при работе с материалом, полученным путем трансбронхиальной биопсии. В редких случаях реакция на НМВ45 может быть отрицательной, но наличие характерных гистологических признаков дает основание установить диагноз ЛАМ. В подобных случаях корреляция с клиническими проявлениями и КТВР картиной повышает достоверность диагноза. Примерно в половине случаев иммуногистохимические методы позволяют выявить рецепторы к эстрогенам и/или прогестерону.

Рентгенологические критерии диагностики

Характерные признаки легочного ЛАМ на КТВР

КТВР рекомендуется как метод лучевой диагностики и мониторинга изменений при диффузных заболеваниях легких, включая ЛАМ. Кистозные изменения в легких типичны для ЛАМ и имеются у всех пациентов (рис. 2). Их внешний вид, размеры и контуры могут варьировать, обычный диаметр кист 2-5 мм, но может достигать и 30 мм (рис. 3 а, б). Как правило, размер кист со временем увеличивается. Кисты обычно имеют округлую форму и равномерно распределяются в нормальной паренхиме легких. Толщина стенок кист обычно не превышает 2 мм, но может достигать до 4 мм. КТ выявляет выпот в плевральной полости, который при небольшом его объеме может не проявляться симптомами (рис. 4). Пациентам при подозрении на ЛАМ следует выполнять КТВР легких с использованием тонкого пучка коллимации и высокого алгоритма объемной реконструкции.

Выявление КТС у пациентов с ЛАМ

У пациентов с явным спорадическим ЛАМ может быть выявлен КТС. Поскольку фенотип КТС очень вариабелен и в 2/3 случаев возникает в результате спонтанных мутаций, заболевание часто не диагностируется. У пациентов с проявлениями ЛАМ необходим тщательный сбор как персонального, так и семейного анамнеза, направленный на выявление признаков КТС. Обследование должно включать оценку состояния кожи, сетчатки и нервной системы специалистами, знакомыми с проявлениями КТС. В сомнительных случаях требуется консультация клинического генетика.



Рисунок 2. Фрагмент КТ ОГК пациентки с ЛАМ-КТС – множественные кисты в легких.

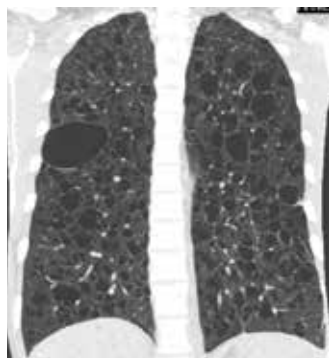
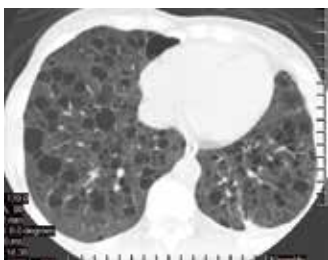


Рисунок 3. а, б. Фрагменты КТ ОГК пациентки с ЛАМ-КТС на стадии далеко зашедшей распространенной кистозной трансформации легких.

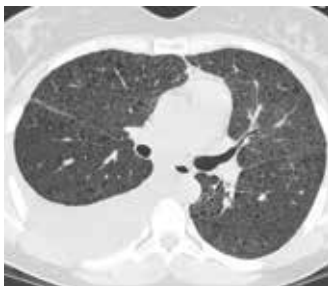


Рисунок 4. Фрагмент КТ ОГК пациентки с ЛАМ-КТС – множественные мелкие кисты в легких и выпот в плевральной полости (хилооторакс).

Исследование функции дыхания

Показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и диффузионной способности легких (DLCO) при ЛАМ коррелируют с КТ картиной и гистологическими изменениями легких и меняются по мере прогрессирования заболевания. Отклонения DLCO, выявляемые у большей части пациентов, являются наиболее чувствительным индикатором заболевания на ранней стадии. Темпы снижения DLCO и $ОФВ_1$ широко вариабельны у отдельных пациентов и не могут быть использованы для прогнозирования клинического течения заболевания. В большинстве случаев исследование функции внешнего дыхания повторяют каждые 3-6 месяцев. У пациентов со стабильным течением болезни интервал между исследованиями может быть увеличен до года.

Исследование газов артериальной крови

Артериальная гипоксемия часто встречается при ЛАМ. Показатели газов крови у пациентов с легким и умеренно выраженным заболеванием не добавляют полезной информации к данным пульс-оксиметрии. Результаты, полученные при первоначальном исследовании, могут служить для оценки развития заболевания, определения показаний для оксигенотерапии и, особенно, оценки функции трансплантата.

6-минутная шаговая проба

позволяет оценить толерантность физической нагрузки и ее динамику в процессе наблюдения и лечения у пациентов с нарушенной функцией дыхания.

Определение давления в легочной артерии

Эхокардиографическое определение давления в легочной артерии может быть выполнено у пациентов с тяжелым заболеванием, нуждающихся в длительной оксигенотерапии. Измерение давления в легочной артерии необходимо у пациентов, нуждающихся в трансплантации легких.

Выявление ЛАМ в группах риска

Длительный период между появлением первых симптомов и установлением диагноза позволяет предполагать, что во многих случаях ЛАМ либо не диагностируется, либо ошибочно расценивается, как другое заболевание. Ряд простых мер, включающих информирование о симптомах пневмоторакса, отказ от использования эстроген-содержащих препаратов, вакцинация против вируса гриппа и пневмококка, отказ от курения, могут быть полезны для пациентов.

Среди всех женщин с КТС у 30-80% имеются кистозные изменения легких, свойственные ЛАМ. У большинства из них отсутствуют симптомы легочного заболевания и анамнез ЛАМ. Поскольку врачебный осмотр, рентгенография грудной клетки и исследование функции дыхания могут не выявить патологии, женщинам с КТС при появлении респираторных симптомов, природа которых непонятна, показана КТВР органов грудной клетки. Пациенткам с ангиомиолипомами почек необходимо обследование для выявления КТС и, в случае его подтверждения, – дообследование на предмет наличия ЛАМ.

Прогноз и мониторинг течения ЛАМ

ЛАМ-КТС обычно характеризуется меньшей тяжестью и протекает более благоприятно, чем спорадический ЛАМ. Предикторы течения ЛАМ главным образом отражают степень выраженности изменений на момент установления диагноза, которая и определяет продолжительность жизни пациентов. Лучшими текущими показателями прогрессирования заболевания и выживания пациентов являются DLCO и ОФВ₁.

Темпы прогрессирования заболевания могут быть оценены на основании результатов функциональных исследований, повторяемых каждые 3-6 месяцев на протяжении первого года наблюдения и в последующем – каждые 3-12 месяцев в зависимости от тяжести и быстроты прогрессирования. Пациенты с ЛАМ-КТС и изначально нормальной функцией легких после первого года наблюдения не нуждаются в регулярном наблюдении пульмонолога и мониторинге функциональных показателей. Необходимость регулярного наблюдения и функционального мониторинга возникает в случае появления респираторных симптомов. Врачи, наблюдающие пациентов с КТС, и сами пациенты должны быть информированы о необходимости обращения к пульмонологу в случае появления респираторных симптомов.

У пациентов с прогрессирующим течением ЛАМ-КТС регулярное наблюдение и мониторинг показателей функции дыхания необходимы для своевременного выявления изменений, требующих вмешательства. У пациентов с ЛАМ-КТС и минимально выраженными симптомами риск тяжелого ЛАМ значительно меньше, чем при спорадическом заболевании.

Осложнения

ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса. Примерно у 40% пациентов это первое проявление заболевания, в 66% случаев пневмоторакс возникает после установления диагноза. Частота повторных пневмотораксов при ЛАМ составляет около 75%. Пациенток, как со спорадическим, так и с ЛАМ-КТС, следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью в случае появления его признаков.

Риск развития пневмоторакса повышается во время воздушных перелетов. Воздушные перелеты не противопоказаны пациентам со спорадическим и ЛАМ-КТС при хорошей функции легких. Пациентам с далеко за-

шедшим заболеванием во время перелета необходима кислородная поддержка, которая также поможет легче перенести пневмоторакс в случае его развития. Пациентам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца перелеты противопоказаны.

Хилоторакс при ЛАМ в зависимости от объема выпота может протекать почти бессимптомно, либо приводить к выраженной одышке. Внедрение терапии ингибиторами mTOR практически разрешило проблему лечения данного осложнения ЛАМ.

Лечение

Общие рекомендации

Пациентам с ЛАМ, как и с другими заболеваниями легких, необходимо напоминать о пользе поддержания нормальной массы тела и отказа от курения.

Беременность создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса при ЛАМ. Пациенты с изначально низкими показателями легочной функции могут не перенести этих осложнений в случае их возникновения во время беременности.

Прием эстрогенов может вызвать прогрессирование ЛАМ легких. Женщинам с ЛАМ следует избегать приема эстрогенов, включая контрацептивы и заместительную терапию.

Ингибиторы mTOR

Открытие аномалий генов комплекса туберозного склероза – TSC 1 и 2, приводящих к активации фермента киназы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ и ангиомиолипомами ингибиторов mTOR.

Первым ингибитором m-TOR, примененным у пациентов с ЛАМ-КТС и спорадическим ЛАМ был рапамицин (сиролимус). В проспективном открытом клиническом исследовании наряду с отчетливым уменьшением размеров ангиомиолипом сиरोлимус замедлял падение показателей функции внешнего дыхания. Лечение сиро-

лимусом в течение года у 10 пациентов с ЛАМ приводило к увеличению показателя $ОФВ_1$ в среднем на 118 мл. Через год после прекращения терапии показатель $ОФВ_1$ уменьшился на 62 мл⁹. В первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MILES у пациентов с ЛАМ была доказана возможность достижения контроля ЛАМ с помощью ингибитора m-TOR – сиролимуса¹⁰.

Вторым препаратом из группы ингибиторов m-TOR стал аналог рапамуцина – эверолимус, биодоступность которого оказалась выше, чем у сиролимуса¹¹.

В 24-недельном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании безопасности и эффективности эверолимуса у пациентов с ЛАМ-КТС и спорадическим ЛАМ – EXIST-2 – наряду с отчетливым уменьшением размеров ангиолипом была отмечена тенденция к падению темпов снижения DLCO в сравнении с плацебо¹².

Первоначально пациентки с ЛАМ, осложненным хилотораксом, исключались из проспективных исследований, но, начиная с 2011 г. было показано, что ингибиторы m-TOR не только улучшали функцию легких, но и способствовали устранению хилоторакса¹³.

С 2008 по 2015 гг. были проведены не менее 6 рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности ингибиторов m-TOR в общей сложности примерно у 300 пациентов с КТС и спорадическим ЛАМ, которые показали целесообразность такого лечения¹¹.

Выбор дозы препарата определяется характером заболевания. У пациентов с КТС-ЛАМ доминируют внелегочные опухолевые проявления, многие из которых создают угрозу тяжёлых осложнений и поддаются лечению более высокими дозами ингибиторов m-TOR. В исследовании MILES прием 2 мг сиролимуса обеспечивал его концентрацию в плазме на уровне 5-15 нг/мл¹⁰. Эффективная доза эверолимуса при КТС-ЛАМ в исследовании EXIST-2 составляла 10 мг¹².

У пациентов со спорадическим ЛАМ показана возможность эффективного применения ингибиторов m-TOR в значительно меньших дозах^{15,16}.

Ингибиторы m-TOR обладают широким спектром нежелательных эффектов, среди которых инфекционные (вирусные, бактериальные и грибковые) осложнения вследствие иммуносупрессии, цитопения вследствие подавления кроветворения, желудочно-кишечные расстройства, гепато- и нефротоксичность, дислипидемия, неинфекционный пневмонит, медленное заживление ран. Явления непереносимости требуют тщательного мониторинга и, в зависимости от их выраженности, корректирующей терапии, уменьшения дозы препарата или временной его отмены. Фетотоксичность ингибиторов m-TOR обосновывает строгого соблюдения контрацепции в период лечения^{10,17}.

В настоящее время применение ингибиторов m-TOR является терапией выбора как при ЛАМ-КТС, так и при спорадическом ЛАМ.

Ингаляционные бронходилататоры

По крайней мере, у четверти пациентов с ЛАМ по стандартным объективным критериям выявляется нарушение проходимости дыхательных путей. Пациентам с обструкцией дыхательных путей целесообразно пробное назначение ингаляционных бронходилататоров, и в случае наступления эффекта, их применение следует продолжить длительно³.

Ингаляционные кортикостероиды

не показаны пациентами с ЛАМ ввиду отсутствия точки приложения для их действия за исключением наличия сопутствующей бронхиальной астмы¹¹.

Прогестерон

Результаты ряда наблюдений показали, что у некоторых пациентов такое лечение эффективно, но рандомизированные исследования эффективности прогестерона при ЛАМ не проводились. С появлением ингибиторов mTOR применение прогестерона у пациентов с ЛАМ потеряло актуальность¹¹.

Прочие анти-эстрогенные средства

В ряде наблюдений описан эффект оофорэктомии, применения тамоксифена и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH), однако, доказательная база эффективности таких видов лечения отсутствует, поэтому они не могут быть рекомендованы для использования³.

Оксигенотерапия

Поддерживающая терапия кислородом направлена на уменьшение гипоксемии.

Хирургические вмешательства

требуются в случаях развития пневмоторакса.

Трансплантация легких

Потребность трансплантации возникает при наличии гипоксемии в покое, тяжелым нарушением функции легких и переносимости нагрузки (III или IV функционального класса NYHA). У пациентов старше 65 лет трансплантацию производят в исключительных случаях. Ранее перенесенные плевродез или плеврэктомия у пациентов с ЛАМ не являются противопоказанием для трансплантации легких. Трансплантация легких у пациентов, ранее подвергавшихся торакальным операциям, связана с техническими сложностями и более высоким риском кровотечения во время операции, поэтому, во избежание плеврогенных осложнений, операцию нужно производить в центрах, имеющих опыт работы с ЛАМ. Выживаемость пациентов после трансплантации легких по поводу ЛАМ составила 86% за 1 год, 76% за 3 года и 65% за 5 лет³.

При ЛАМ выполняют пересадку как одного, так и обоих (чаще) легких. После двухсторонней трансплантации более значительно улучшается функция легких и менее выражены осложнения ЛАМ.

Пациентам с тяжелым ЛАМ-КТС проводили успешные пересадки легких. Специфичные для КТС проблемы не установлены, но пациенты с ЛАМ-КТС обычно имеют больше сопутствующих заболеваний, чем пациенты со спорадическим ЛАМ. У пациентов с ЛАМ используют те же режимы иммуносупрессии, что и после трансплантации по поводу других заболеваний.

Развитие ЛАМ в пересаженном легком после односторонней или двухсторонней трансплантации происходит редко и обычно не проявляется симптомами. Рецидив ЛАМ не влияет на выживание после трансплантации.

Литература

1. Lutembacher R. Dysembryomes metatypiques des reins; carcinose submiliaire aigue du poumon avec emphyseme generalise et double pneumothorax. *Ann. Med.* 1918;5:435-450.
2. von Stossel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge. *Beitr. Klin. Tuberk.* 1937;90:432-442.
3. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. and the Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of Lymphangioleiomyomatosis // *Eur. Respir. J.* 2010;35:14-26.
4. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000;75:591-594.
5. Moss J., Avila N., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:669-471.
6. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:661-668.
7. Cudzilo C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S. et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest.* 2013;144:578-585.
8. Taveira-DaSilva A.M., Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin. Epidemiol.* 2015;7:249-257.
9. Bissler J.J., McCormack F.X., Yueng L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis // *N.Engl.J.Med.* 2008;358:140-151.
10. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1595-1606.
11. Yates D.H. mTOR treatment in lymphangioleiomyomatosis: the role of everolimus. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2016;10:249-260.
12. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:817-824.
13. Taveira-DaSilva A.M., Hathaway O., Stylianou M., Moss J. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann. Intern. Med.* 2011;154:797-805.
14. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016;31:111-119.

15. Avdeev S., Makarova M., Merzhoeva Z., Chuchalin A. Treatment with low-dose everolimus in patients with sporadic lymphangiomyomatosis (LAM). *Eur. Respir. J.* 2014;44:1519.
16. Goldberg H., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study. *Eur. Respir. J.* 2015;46:783-794.
17. Kircher G.I., Meire-Wiedenbach I., Manns M. Clinical Pharmacology of Everolimus. *Clin. Pharmacol.* 2004;43:83-95.



14 глава

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ЭНДОКРИННОЙ И КОСТНОЙ СИСТЕМ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

*М.Ю. Дорощева, Э.К. Осипова, О.П. Чумак,
М.В. Добрынина, А.П. Зиновьев*

Изменения в **органах желудочно-кишечного тракта** при туберозном склерозе разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости, печени, селезенки, поджелудочной железы и прямой кишки¹.

Наиболее типичными нарушениями, выявляемыми при исследовании ротовой полости, являются фибромы или папилломы. Главным образом они локализируются на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также встречаются на губах, слизистой оболочки щек, спинке языка и небе (рис. 1 а, б, в).

Гиперплазия десен, которая является побочным эффектом препаратов фениитоинового ряда, применяемых для лечения эпилептических приступов при туберозном склерозе, может маскировать фибромы десен, характерные для этого заболевания, и/или ускорять их рост².



Рисунок 1. а, б, в) Фибромы десен

Дефекты эмали зубов отмечаются практически у всех больных с туберозным склерозом. Одним из наиболее типичных нарушений является дефект эмали зубов в виде углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе. Преимущественных зон локализации данных дефектов не определяется. Возможны несколько вариантов дефектов эмали зубов: небольшие углубления, невидимые без увеличения, около 4 мкм в диаметре; углубления в эмали зубов до 60 мкм в диаметре; кратерообразные углубления в эмали зубов, видимые невооруженным глазом, около 100 мкм в диаметре (рис. 2).



Рисунок 2. Нарушения эмали

Имеются единичные публикации о фиброматозных опухолях гортани, глотки и пищевода, гипоплазии и не инкапсулированных микроаденомах поджелудочной железы, гемангиомах селезенки².

При туберозном склерозе у 25% больных в печени выявляются одиночные или множественные ангиомиолипомы и липомы (рис. 3 а, б, в). В поджелудочной железе ангиомиолипомы (рис. 4) выявляются реже^{2,3}.

Изменения в кишечнике при туберозном склерозе проявляются, главным образом, ректальными полипами, более, чем у половины пациентов. Как правило, ректальные полипы выявляются после 20 лет. Полипы чаще многочисленные, розового цвета, размерами 2-4 мм, локализуются в прямой кишке, преимущественно у аноректального соединения. Клинически они бессимптомны и лишь в отдельных случаях возможны боли при

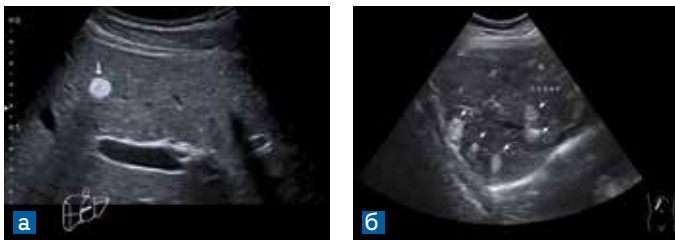


Рисунок 3. Ангиомиолипомы печени



Рисунок 4. Ангиомиолиптома поджелудочной железы

дефекации. В большинстве случаев ректальные полипы выявляются при пальцевом исследовании прямой кишки и с помощью инструментальных методов исследования (ректороманоскопии, колоноскопии, контрастной рентгенографии прямой кишки).

Полипы при туберозном склерозе обычно прогностически благоприятны. Тем не менее, следует проводить дифференциальный диагноз с метапластическим полипом (он более плоский, чем при туберозном склерозе, редко бывает множественным и по цвету не отличается от слизистой прямой кишки).

Дисфункция **желез внутренней секреции** возникает вследствие роста опухолей⁴. Наиболее часто при туберозном склерозе обнаруживается патология надпо-

чечников, проявляющаяся чаще всего ангиомиолипомами (у 25% больных). Реже встречаются одиночные или множественные аденомы коры надпочечников. В единичных публикациях описаны аденомы щитовидной железы, гипертиреозидизм или гипотиреозидизм, преждевременное половое созревание и дизэнцефальный синдром, несахарный диабет, гиперпролактинемия и недостаточность или избыточность гормона роста, гиперпаратиреозидизм. Нередко дисфункция желез внутренней секреции при туберозном склерозе носит плюрогландулярный характер^{1,4}.

Патология **костной системы** чаще всего характеризуется остеосклеротическим поражением, и встречается у 40-66% больных туберозным склерозом⁵. Этиология и механизм возникновения данных изменений мало изучены, однако существует теория об их происхождении из неврального гребня⁶. Очаги представляют собой округлые или овоидные участки уплотнения костной ткани по типу компактных островков. Гистологически, они состоят из уплотненной сети утолщенных костных трабекул, окруженных губчатым веществом⁷. Участки склероза костной ткани обыкновенно выявляются после десятилетнего возраста, чаще всего бывают множественными, размерами от 0,2 см до 3,2 см с преимущественной локализацией в позвонках (телах, дужках и отростках), а также в тазовых костях с тенденцией к расположению у крестцово-подвздошного сочленения, в ребрах, костях свода черепа (чаще встречаются в лобной или теменной костях) и длинных трубчатых костях. Данные очаги могут увеличиваться в размерах и количестве, однако экспансивный рост, нарушение целостности кортикального слоя и деструкция костной ткани для них не характерны⁸. С учетом отсутствия клинических проявлений, остеосклеротические очаги чаще всего обнаруживаются при лучевых методах исследования как случайные находки.

При компьютерной томографии визуализируются гиперденсные округлые очаги по плотности сопостави-

мые с компактной костной тканью (рис. 5 а, б, в, г; рис. 6). При МРТ данные изменения будут иметь пониженный (гипоинтенсивный) МР-сигнал во всех последовательностях, что свойственно остеосклеротическим очагам, обызвествлениям и кальцинатам.

Участки склероза, расположенные диффузно по периферии тазовых костей, имеют плохо очерченные границы, вследствие чего, могут быть ошибочно приняты за метастазы. Дифференциальный диагноз остеосклеротических очагов чаще всего проводится с метастазами остеобластомы, остеопойкилией и единичными компактными островками.

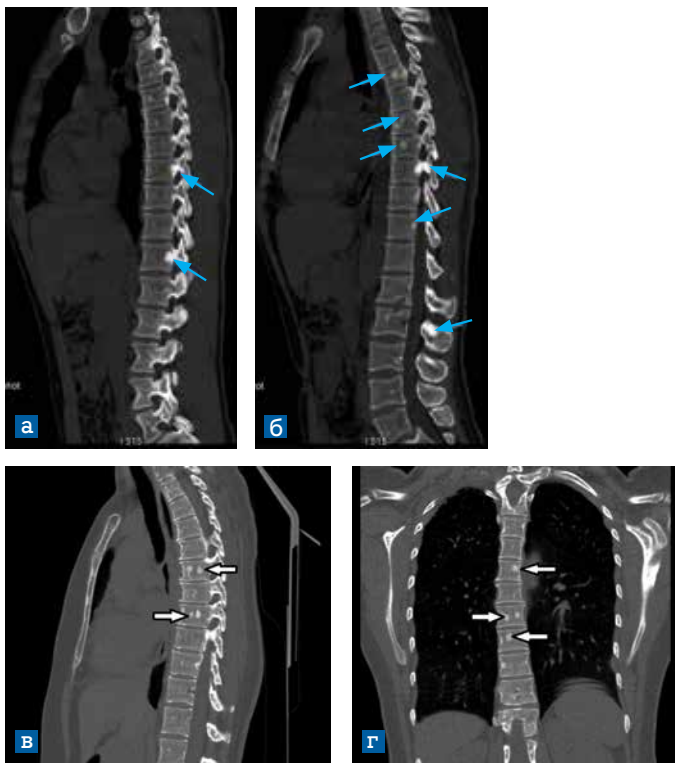


Рисунок 5. МСКТ изображения позвоночника. а, б, в) сагиттальная проекция; г) коронарная проекция.

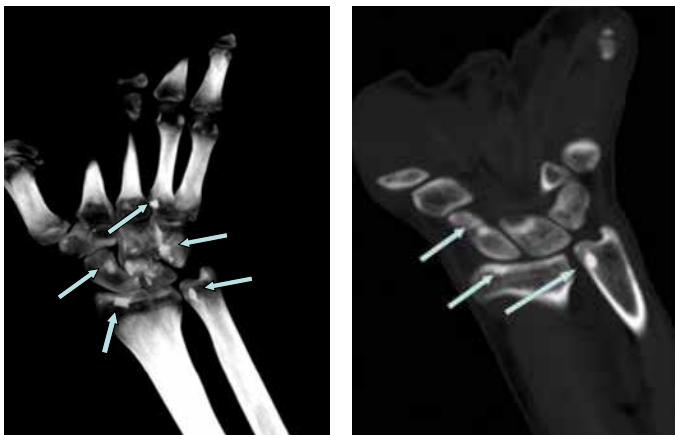


Рисунок 6. МСКТ левого лучезапястного сустава, коронарная проекция

Среди других изменений, вовлекающих костную систему при туберозном склерозе, могут быть отмечены участки кистозного разряжения и фиброзная дисплазия⁹. Патологические образования, связанные с туберозным склерозом, в костях конечностей отличаются от образований в других частях скелета и представлены участками кистозного разряжения и часто сочетаются с периостальной (надкостничной) 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 костях, чем на пястных костях. Они плотные, солидные и имеют характерный волнистый контур.

Поражение ребер и длинных трубчатых костей для туберозного склероза не характерно¹⁰.

Литература:

1. O'Callaghan F.J.K., Osborne J.P. Endocrine, Gastrointestinal, Hepatic, and Lymphatic Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex In: Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittemore, E.A. Thiele. 2010, Wiley-Blackwell. pp. 369-385.

2. Gomez M.R. Liver, Digestive Tract, Spleen, Thymus, and Lymphatics. In: *Tuberous Sclerosis Copmplex*. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999, Oxford University Press. pp. 228-239.
3. Thiele E.A., Jozwiak S. Natural History of Tuberous Sclerosis Complex and Overview of Manifestations. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics*. Ed. by D.J. Kwiatkowski, V.H.Whittemore, E.A.Thiele . 2010 , Wiley-Blackwell. pp. 11-20.
4. Zimmerman D. The Endocrine System in Tuberous Sclerosis Complex. In: *Tuberous Sclerosis Copmplex*. Ed. by Manuel R. Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999, Oxford University Press. pp. 218-227.
5. Umeoka S, Koyama T, Miki Y et-al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*. 2008;28(7):e32.
6. Boronat S., Shaaya E.A., Doherty C.M. et-al. Tuberous sclerosis complex without tubers and subependymal nodules: a phenotype-genotype study. *Clinical Genetics*. 2014;86:149-154.
7. Susana B., Ignasi B., Vivek P. et.al. Sclerotic bone lesions at abdominal magnetic resonance imaging in children with tuberous sclerosis complex. *Pediatric Radiology*. 2016 May;46(5):689-94.
8. Avila Nilo A., Dwyer Andrew J., Antoinette R. et.al. CT of Sclerotic Bone Lesions: Imaging Features Differentiating Tuberous Sclerosis Complex with Lymphangioliomyomatosis from Sporadic Lymphangioliomyomatosis. *Radiology RSNA*, March 2010, Volume 254, Issue 3.
9. Gasparotto Emerson L., de Carvalho Neto Arnolfo, Bruck Isac et.al. Tuberous Sclerosis and Fibrous Dysplasia. *AJNR* 2003 24: 835-837.
10. Hoffman A.D. Imaging the Skeleton and the Great Vessels. In: *Tuberous Sclerosis Copmplex*. Ed. by Manuel R.Gomez, Julian R.Sampson, Vicky H. Whittemore. 1999, Oxford University Press. pp. 240-249.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Е.А. БЕЛОУСОВА, М.Ю. ДОРОФЕЕВА,
А.М. ПИВОВАРОВА, Д.В. ВЛОДАВЕЦ,
О.В. КАТЫШЕВА



15
глава

Таргетная терапия (от англ. target – мишень) – технология лечения, основанная на принципах целевого воздействия на фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе того или иного заболевания. Термин получил наибольшее распространение в онкологии для характеристики лечения самых разных опухолей. Туберозный склероз (ТС) не является онкологическим заболеванием, но для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях человеческого тела. Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и летальные исходы заболевания. Подробно генетические и клинические характеристики заболевания описаны в других главах этой книги, а также в статьях, опубликованных ранее^{1,2}. В данной главе мы коротко останавливаемся только на тех клинических проявлениях, которые обусловили необходимость поиска таргетной терапии, а также на таргетном препарате эверолимусе, который зарегистрирован и применяется в Российской Федерации. В главе приводятся данные клинических исследований эффективности и переносимости, а также даются практические советы по применению эверолимуса у пациентов с туберозным склерозом.

Актуальность таргетной терапии.

Существуют три основных причины летальности при туберозном склерозе – прогрессирующее субэпендимальное гигантоклеточное астроцитом в головном мозге и ангиомиолипому в почках, а также развитие специфического поражения легких – лимфангиолейомиоматоза. *Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы* (СЭГА) встречаются у 20% пациентов, локализируются у отверстия Монро, растут медленно, но при росте вы-

зывают облитерацию отверстий и развитие прогрессирующей гидроцефалии, от которой пациент может погибнуть. Оптимальным методом лечения является радикальное удаление СЭГА. Особенности диагностики и нейрохирургического лечения СЭГА изложены в соответствующей главе монографии. Опухоли бывают двусторонними, иногда они локализованы глубоко и неудобны для нейрохирургического вмешательства, в ряде случаев СЭГА могут рецидивировать после резекции. Существуют пациенты с СЭГА, у которых нейрохирургическое лечение либо не показано, либо не осуществляется радикально в силу тех или иных причин³.

Ангиомиолипомы почек (АМЛ) встречаются примерно у 80% пациентов, они имеют обильную аномальную васкуляризацию и чреваты разрывом сосудов и ретроперитонеальным кровотечением. Стандартной профилактической мерой является эмболизация сосуда наиболее крупной ангиомиолипомы. Но АМЛ больших размеров при туберозном склерозе часто множественные, процедура эмболизации бывает сложно выполнимой и может сопровождаться осложнениями³. Кроме того, эмболизация практически не используется с данной целью в Российской Федерации. При развитии кровотечения общепринятой тактикой является резекция по крайней мере части почки (иногда удаляют и всю почку). Но размеры АМЛ в оставшейся части почки и постепенная потеря функций почек после операции все равно нарастают, и в заключительных стадиях помочь пациенту может только трансплантация органа.

Тот же неуклонный процесс прогрессирования с потерей функций и необходимостью пересадки органа в итоге, характерен и для специфического поражения легких – *лимфоангиолейомиоматоза* (ЛАМ), который встречается преимущественно у взрослых с ТС. Предполагается, что аномальные клетки из АМЛ по лимфатическим путям мигрируют в легкие пациентов с туберозным склерозом и, оседая в них, вызывают развитие кист и формирование дыхательной недостаточности³.

Таким образом, давно назрела необходимость разработки таргетной терапии опухолей при ТС, которая могла бы служить эффективной альтернативой хирургическим методам лечения.

Теоретическое и экспериментальное обоснования применения ингибиторов m-TOR при туберозном склерозе

Избыточная активация mTOR, к которой приводят мутации в генах TSC1 (белковый продукт гамартин) и TSC2 (белковый продукт туберин), играет ключевую роль в патогенезе туберозного склероза (m-TOR, в переводе с английского – мишень рапамицина млекопитающих, – серин-треониновая киназа, ответственная за инициацию трансляции мРНК и синтез белков в рибосомах. Киназа – ключевое звено, отвечающее за пролиферацию клеток, регуляцию клеточного цикла и клеточного метаболизма. В результате активации m-TOR, происходит усиление роста и пролиферации клеток, а также активация ангиогенеза, что вызывает не только развитие доброкачественных опухолей (гамартом), но и появление злокачественных новообразований. Гены TSC1/TSC2 в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов повышает риск развития почечно-клеточного рака, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы; с потерей функции генов TSC1/TSC2 повышается способность опухолей к прогрессированию и метастазированию³.

В экспериментальных моделях туберозного склероза ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект. Эксперименты показали, что применение рапамицина и его производного зверололимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга и к исправлению дефектов миелинизации в нем⁴. Кроме того, у рапамицина была обнаружена противосудорожная активность и профилактический противосудорожный эффект. Если рапамицин назначался экспериментальным животным до начала

приступов, то эпилепсия у них не развивалась⁵. Ингибиторы m-TOR также приводили к улучшению обучения⁶. Все выше сказанное приводило к уменьшению фенотипических проявлений туберозного склероза и к увеличению выживаемости экспериментальных животных⁷.

Учитывая отсутствие в прошлом эффективной терапии проявлений туберозного склероза (в частности, наиболее грозных – СЭГА, АМЛ и ЛАМ), довольно быстро появились описания эффективного применения рапамицина у отдельных пациентов с туберозным склерозом. Возможность применения ингибиторов m-TOR при ТС также облегчалась довольно длительным и успешным их применением в онкологической практике.

Эверолимус – ингибитор m-TOR.

Наиболее интенсивно при туберозном склерозе исследовались два ингибитора m-TOR: сиролимус (рапамицин) и эверолимус. Сиролимус представляет собой антибиотик группы макролидов, у которого были обнаружены антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты. Эверолимус является его производным, созданным с целью улучшения фармакокинетики. Он структурно напоминает сиролимус, но обладает большей стабильностью, растворимостью и другими более благоприятными фармакокинетическими характеристиками⁷. Механизм действия эверолимуса, как и других производных рапамицина, заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что в свою очередь блокирует киназу m-TOR. Кроме того, ингибиторы m-TOR оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, уменьшая аномальный ангиогенез⁷.

Клинические исследования эффективности и переносимости эверолимуса

В 2007 году была инициирована I-II фаза клинических испытаний эверолимуса при СЭГА, ассоциированных с туберозным склерозом. В исследование было включено 28 пациентов. Эверолимус назначали ежедневно внутрь в начальной дозе 3 мг/м², которая могла быть

изменена до достижения концентрации препарата в плазме 5-15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема опухоли СЭГА через 6 месяцев терапии препаратом, также оценивали влияние препарата на частоту судорожных приступов, качество жизни, когнитивные функции. При оценке объема опухоли после 6 месяцев терапии было показано, что у 21 пациента (75%) опухоль уменьшилась не менее чем на 30%, у 9 пациентов (32%) отмечено уменьшение объема опухоли более чем на 50%. У пациентов в исследовании не было отмечено появления новых опухолевых очагов, нарастания гидроцефалии или ухудшения симптомов, связанных с повышенным внутричерепным давлением; кроме того, не возникла потребность в хирургической резекции опухоли. Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов (в среднем – 1 приступ, $p=0,02$). Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (опросники по качеству жизни, применяемые при эпилепсии у детей). Было показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Кроме этого, у 13 из 15 пациентов с ангиофиброзами лица через 6 месяцев лечения было отмечено уменьшение их размеров⁸.

Исходя из результатов исследования I-II фазы были начаты два протокола международного двойного-слепого исследования эффективности и переносимости эверолимуса при опухолях, ассоциированных с туберозным склерозом. Первое исследование было посвящено СЭГА и носило название EXIST-1 (Examining everolimus in a Study of TSC, в переводе с англ. – исследование эверолимуса при туберозном склерозе), второе – было посвящено АМА (и, соответственно, оно называлось EXIST-2). Несколько позже было инициировано исследование по эффективности эверолимуса в дополнительной терапии эпилептических приступов у пациентов с туберозным склерозом, получившее название EXIST-3. Не останавливаясь подробно на дизайне исследований, в данной статье мы кратко изложим полученные в них данные.

Исследование по эффективности и переносимости эверолимуса при СЭГА, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-1)⁹. Было включено 117 пациентов в возрасте от 0,8 до 26,6 лет (средний возраст 9,5 лет). Те, кто были рандомизированы 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 СЭГА.

Процент пациентов, ответивших на лечение (то есть, давших уменьшение объема опухоли на 50% и более) составил 35% (на плацебо – 0%). Прием эверолимуса был ассоциирован с уменьшением площади кожных поражений (ангифибром лица и гипопигментных пятен) – у 42% пациентов площадь кожных поражений сокращалась на 50% и больше (на плацебо – у 11%, $p = 0,0002$). У 53% пациентов, имевших наряду с СЭГА и АМЛ, объем АМЛ уменьшался на 50% и более (на плацебо – у 0%). В том, что касается переносимости эверолимуса, то большинство побочных эффектов были 1-2 степени тяжести. Наиболее частыми побочными эффектами были стоматиты (31% против 21% на плацебо), язвы на слизистой рта (32% против 5% на плацебо), судороги (23% против 26% на плацебо) и повышение температуры (22% против 15% на плацебо). Инфекции преимущественно верхних дыхательных путей наблюдались у 72% в группе эверолимуса и в 67% в группе плацебо. У одного пациента, получавшего эверолимус, развился неинфекционный пневмонит, который разрешился после уменьшения суточной дозы в течение 2-х месяцев. Вторичная аменорея развилась у 38% пациенток, получавших препарат; у всех она разрешилась либо спонтанно, либо на фоне гормональной терапии. Побочные эффекты вызывали прерыв терапии или снижение дозы препарата 49% пациентов (на плацебо у 10%), чаще всего причиной этого был стоматит⁹.

После двойной-слепой фазы пациенты из группы плацебо были переведены на эверолимус, и открытая фаза исследования была длительной – общая продолжительность составляла от 4-х до 5 лет. Пациенты, ранее получавшие плацебо, переводились на эверолимус. Стартовая доза была 4,5 мг/м² и потом увеличивалась до достижения терапевтической концентрации в крови (5-15 нг на мл) в соответствии с переносимостью. 111 пациентов продолжили участвовать в открытой фазе, завершили участие в ней 82 пациента (73,9%). Процент пациентов, ответивших на препарат, постепенно нарастал в течение 48 недель и затем стабилизировался на уровне 57,7%. Среднее время до ответа (уменьшение объема СЭГА на 50% и более) составило 5,32 месяцев. У 13 пациентов (11,7%) отмечалось прогрессирование СЭГА в течение всего периода наблюдения: у 6 пациентов прогрессия отмечалась после отмены эверолимуса. У 6 пациентов, несмотря на прогрессию СЭГА, прием эверолимуса был продолжен по решению лечащего врача, и только 1 пациент перестал принимать препарат из-за прогрессирования СЭГА. В связи с прогрессией СЭГА, ни у одного из пациентов не потребовалось хирургического вмешательства. Процент пациентов с СЭГА и АМЛ, ответивших на эверолимус, составил 73,2%. Процент пациентов с кожными проявлениями, ответивших на эверолимус, составил 58,1%.

Большинство пациентов (99,1%), получавших эверолимус, испытали хотя бы один побочный эффект. Наиболее частым побочным эффектом был стоматит (44,1%). Судороги отмечались у 36,9% пациентов, назофарингит – у 35,1%, язвы на слизистой ротовой полости – у 34,2%, лихорадка – у 28,8%, рвота и кашель – у 26,1% (каждый симптом), пневмония и респираторные инфекции верхних дыхательных путей – у 25,2% (каждый симптом), диарея – у 24,3%. Развитие побочных эффектов наиболее часто происходило в первый год приема препарата. Далее, с каждым годом лечения, частота их развития снижалась. Большая часть побоч-

ных эффектов имела легкую или среднюю степень тяжести, и они купировались либо снижением дозы, либо перерывом в приеме препарата. Наиболее частый побочный эффект 3 степени тяжести – пневмония, отмечался у 12,6%, стоматит – у 10,8%. Но 10,0% пациентов имели побочные эффекты, которые привели к отмене препарата (из них 9 % пациентов имели побочные эффекты 4 степени тяжести, включая пневмонию, гастроэнтерит и др.) За 3,5 года наблюдения не было выявлено негативного влияния эверолимуса на половое развитие (оценивалось по шкале Таннера), а также на вес и рост пациентов¹⁰.

Исследование по эффективности и переносимости эверолимуса при АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-2)¹¹. В исследование были включены 118 пациентов с АМЛ в возрасте от 18 лет до 61 года (средний возраст 31 год). Те, кто были рандомизированы в группу эверолимуса, получали препарат в постоянной дозе 10 мг в сутки однократно. Через 6 месяцев стало очевидным, что эверолимус достоверно уменьшал объем АМЛ. Процент пациентов, ответивших на препарат сокращением объема опухоли на 50% и более, составил 41,8% (на плацебо – 0%, $p < 0,0001$). Не было прогрессирования опухоли у 98,4% пациентов. Сокращение площади кожных проявлений на 50% и более отмечалось у 26% (на плацебо – 0%, $p = 0,0002$). Побочные эффекты эверолимуса, так же как в исследовании EXIST-1, были преимущественно 1-2 степени тяжести. Наиболее частыми были стоматит (48% против 8% на плацебо), афтозный стоматит (19% против 10%), язвы на слизистой (16% против 5%), акне (22% против 5%), головная боль (22% против 18%), назофарингит (24% против 31%), кашель (20% против 13%) и тошнота (16% против 13%). Отмена препарата, связанная с побочными эффектами отмечалась в 4% случаев в группе эверолимуса и в 10% случаев в группе плацебо. 48% пациентов, получавших эверолимус, и 21% пациентов, получавших плацебо, снижали дозу или времен-

но отменяли препарат из-за побочных эффектов. Зарегистрирован 1 случай неинфекционного пневмонита, который разрешился через 2 недели снижения дозы препарата. 1 пациент из группы эверолимуса погиб в результате эпилептического статуса, но его эпилепсия всегда была тяжелой и резистентной, и лечащий доктор считал его смерть не связанной с препаратом. Аменорея отмечалась у 7 из 52 женщин, получавших эверолимус (13%) и у 1 женщины из 26 в группе плацебо. В двойной слепой фазе аменорея разрешилась у 4-х пациентов. Нарушения функции почек (протеинурия и увеличение креатинина) чаще наблюдались в группе плацебо (8% и 4 % соответственно)¹¹.

После двойной слепой фазы пациенты были переведены в открытую фазу¹². Стартовая доза эверолимуса составляла 10 мг в сутки и менялась в соответствие с переносимостью. Доза могла снижаться до 5 мг в сутки или даже до 5 мг через день, а также могла быть повышена при одновременном приеме с противосудорожными препаратами – индукторами ферментов печени. В открытую фазу исследования было включено 112 пациентов, среднее время приема эверолимуса составляло 28,9 месяцев (0,5 – 46 месяцев). Средняя доза эверолимуса была равна 8,91 мг в сутки. К концу наблюдения 87,5% пациентов продолжали принимать эверолимус, 12,5% прекратили прием препарата. Наиболее частой причиной отмены препарата были побочные эффекты, включая изменения лабораторных показателей – у 8% пациентов. Процент пациентов, ответивших на препарат, увеличился с 41,8% в слепой фазе до 54% (60/112). В целом, 99 пациентов (97%) дали уменьшение объемов АМЛ по сравнению с исходным уровнем. Прогрессии АМЛ не было отмечено у 106 из 112 пациентов (94,6%). 38 пациентов (33,9%) имели стабильное течение болезни. Из 6 пациентов с прогрессией (5,4%), у 2-х отмечалось увеличение АМЛ, у 4-х – размеров почки. Два из шести пациентов с прогрессией АМЛ постоянно получали 10 мг эверолимуса в сутки, 4 па-

циента – снижали дозу и прерывали прием препарата. Несмотря на прогрессирование, все пациенты продолжали получать препарат к завершению исследования, у 3-х из них в дальнейшем произошло уменьшение объема АМЛ, один пациент был потерян для наблюдения. 97,3% пациентов сообщали о побочных эффектах. Наиболее частыми побочными эффектами (более 25%) были: назофарингит, стоматит и афтозный стоматит, головная боль, гиперхолестеролемия, инфекции мочевыводящих путей. Большинство побочных эффектов имели 1 или 2 степень тяжести. Примерно у четверти пациентов (28,6%) отмечались серьезные побочные эффекты, требовавшие снижения дозы препарата или его временной отмены. Наиболее частыми побочными эффектами 3 степени были аменорея (4,2%) и снижение показателей фосфора в сыворотке крови (3,6%). Тем не менее, большинство случаев аменореи имели 1-2 степень тяжести, и только одной пациентке потребовалось снижение дозы и перерыв в лечении. Аменорея 3 степени тяжести у 3-х пациенток разрешилась спонтанно без дополнительного лечения. Исследование половых гормонов в момент аменореи не выявило патологии. Были зарегистрированы побочные эффекты 4 степени тяжести – повышение концентрации мочевой кислоты в крови (1,8%), судороги, гидроцефалия, гипертонический криз, нейтропения, рабдомиолиз (все по 0,9%). Препарат был отменен из-за проблем с переносимостью у 8,0% пациентов – из-за развития отека, снижения уровня фосфора в крови, бронхоспазма, судорог, диарей, гиперчувствительности, слабости, протеинурии и др. В 68,8% всех случаев доза менялась в связи с развитием побочных эффектов (стоматита, инфекций верхних дыхательных путей, диарей, синусита). Пациенты не отменяли лечение в связи с развитием стоматита¹².

Изменения функции почек отмечались у 19 (17,0%) пациентов. Отмечались протеинурия (15,2%, n = 17), увеличение креатинина крови (4,5%, n = 5), острая

и хроническая почечная недостаточность (каждая по 0,9%, $n = 1$). Только у одного пациента с 4 степенью недостаточности почек в начале исследования протеинурия достигла 3 степени, но прошла после временного перерыва приема препарата. За все время наблюдения ни у кого не развилось ретроперитонеальное кровотечение. Так же, как в исследовании EXIST-1, при длительном приеме эверолимуса его эффективность в отношении размеров АМЛ нарастала, а частота развития побочных эффектов становилась меньше¹².

Исследователями были сделаны следующие общие выводы из EXIST-1 и EXIST-2⁹⁻¹²:

- Эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении СЭГА и АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом
- Частота новых побочных эффектов со временем уменьшается
- Кроме сокращения объема СЭГА и АМЛ, эверолимус вызывает сокращение площади кожных проявлений заболевания (рис. 1 а, б; рис. 2 а, б; рис. 3 а, б; рис. 4 а, б; рис. 5 а, б; рис. 6 а, б; рис. 7 а, б; рис. 8 а, б; рис. 9 а-д).

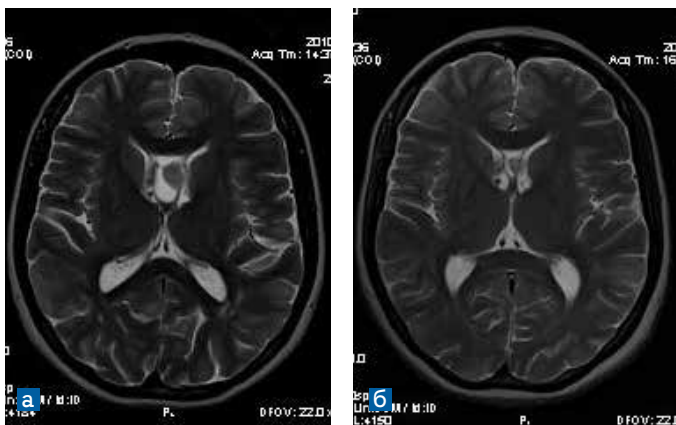


Рисунок 1. а) СЭГА до лечения Эверолимусом (28.09.2010 – Визит 1 EXIST-2); б) СЭГА на фоне терапии Эверолимусом (02.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2)

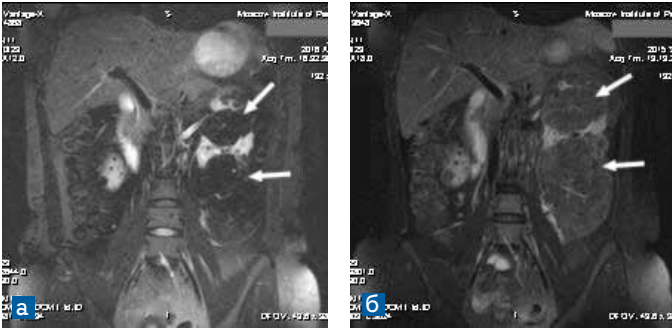


Рисунок 2. *а)* АМЛ почки до начала терапии Эверолимусом. T2 взвешенное изображение с подавлением сигнала от жира (21 августа 2010 – EXIST-2); *б)* АМЛ почки на фоне терапии Эверолимусом. T2 взвешенное изображение с подавлением сигнала от жира – уменьшение объема ангиомиолипом, больше верхней (20 сентября 2015 – наблюдение за пациенткой, продолжающей принимать Эверолимус после завершения EXIST-2)



Рисунок 3. *а)* Ангиофиброма лица у пациента 0801-00006 (02.04.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-1); *б)* Ангиофиброма лица у пациента 0801-00006 на фоне терапии Эверолимусом (18.08.2014 – Визит завершения исследования EXIST-1)



Рисунок 4. а) Ангиофиброма лица у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); б) Ангиофиброма лица у пациентки 0401-00009 на фоне терапии Эверолимусом (01.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2)



Рисунок 5. а) Мягкие фибромы на коже у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); б) Мягкие фибромы на коже у пациентки 0401-00009 на фоне терапии Эверолимусом (01.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2)



Рисунок 6. а) Мягкие фибромы в области шеи у пациента 0401-00007 (Визит 1 в исследовании EXIST-2); б) Мягкие фибромы в области шеи у пациента 0401-00007 на фоне терапии Эверолимусом (168 неделя лечения Эверолимусом в дозе 10 мг в сутки – EXIST-2)



Рисунок 7. а) Участок «Шагреновой кожи» и гипопигментное пятно у пациента 0801-00006 (02.04.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-1); б) Участок «Шагреновой кожи» и гипопигментное пятно у пациента 0801-00006 (18.08.2014 – Визит завершения исследования EXIST-1)



Рисунок 8. а) Околоногтевые фибромы пальцев правой стопы у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); б) Околоногтевые фибромы пальцев правой стопы у пациентки 0401-00009 на фоне терапии Эверолимусом (01.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2)



Рисунок 9. а) Околоногтевые фибромы большого пальца левой кисти у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); б) Фото левой кисти у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); в) Фото левой кисти у пациентки 0401-00009 на фоне терапии Эверолимусом (01.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2); г) Фото правой кисти у пациентки 0401-00009 (11.10.2010 – Визит 1 в исследовании EXIST-2); д) Фото правой кисти у пациентки 0401-00009 на фоне терапии Эверолимусом (01.12.2014 – Визит завершения исследования EXIST-2)

Исследование по эффективности и переносимости эверолимуса как дополнительного препарата в лечении рефрактерных эпилептических приступов, ассоциированных с туберозным склерозом.

Ингибиторы m-TOR в экспериментальных моделях эпилепсии, не связанной с ТС, обладают противосудорожным эффектом¹³. Отдельные клинические наблюдения и результаты открытой фазы EXIST-1 говорят о том, что он, возможно, уменьшает частоту приступов при эпилепсии, ассоциированной с ТС⁸. Поэтому было инициировано международное рандомизированное двойное слепое исследование, получившее название EXIST-3¹⁴. Ниже приводятся данные по дизайну исследования и его предварительным результатам. Пациенты с туберозным склерозом и рефрактерными фокальными эпилептическими приступами в возрасте от 2 до 65 лет, после 8 недель наблюдения, рандомизировались либо в группу эверолимуса, либо в группу плацебо. Пациенты, которые принимали эверолимус, делились на получавших высокие и низкие суточные дозы препарата. Продолжительность двойной слепой фазы составляла 18 недель (6 недель титрации и 12 недель приема поддерживающей дозы). Эффективность оценивалась по изменению частоты эпилептических приступов по сравнению с периодом начального наблюдения. Пациентами, ответившими на препарат, считались те, у которых отмечалось снижение числа приступов на 50% и больше¹⁴.

В исследование было включено 366 пациентов по всему миру. 117 из них получали низкие дозы эверолимуса (от 3-х до 7 мг в сутки), 130 пациентов получали «высокие» дозы (от 9 до 15 мг в сутки), 119 пациентов получали плацебо. Процент пациентов с сокращением числа приступов был достоверно выше в группе пациентов, получавших эверолимус на низких дозах – 29,3% ($p = 0,003$), на высоких дозах – 39,6% ($p = 0,001$), против 14,9% на плацебо. Процент пациентов, ответивших на препарат, составил 28,2%, 40% и 15,1% соответственно.

Разница была статистически значимой. Наиболее частым побочным эффектом (более 10%) был стоматит (28,2% на низких дозах, 30,8% на высоких дозах, против 3,4% на плацебо), диарея (17,1%/21,5% против 5% соответственно), язвы на слизистой рта (23,9%/21,5% против 4,2%), назофарингит (13,7%/16,2% против 16%), инфекции верхних дыхательных путей (12,8%/15,4% против 12,6%), афтозный стоматит (4,3%/14,6% против 1,7%) и лихорадка (19,7%/13,8% против 5%). Отмена препарата в связи с побочными эффектами была редкой – 5,1%/3,1% против 1,7% соответственно¹⁴.

Исследователи делают вывод о том, что эверолимус продемонстрировал статистически достоверную эффективность в снижении числа эпилептических приступов, ассоциированных с туберозным склерозом, а также приемлемый профиль переносимости¹⁴.

Практические аспекты применения эверолимуса

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

1. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 1 года, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, диаметром ≥ 1 см.

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management) назначение эверолимуса при СЭГА показано, если³:

- есть наличие противопоказаний к хирургическому лечению (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство);
- невозможно радикальное удаление опухоли;
- атипичная локализация опухоли;
- особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям;

- агрессивный рост опухоли;
- возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции;
- отказ от проведения операции.

2. **Ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом**, у пациентов 18 лет и старше, диаметром 3 см и более.

В 2017 году мы ожидаем регистрацию эверолимуса в РФ по новому показанию – **эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом**.

До начала терапии целесообразно сделать общие анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови. Потом производится расчет дозы Афинитора (при СЭГА и АМЛ дозы будут разными). В таблице 1 приведены рекомендуемые стартовые дозы препарата при СЭГА в зависимости от площади поверхности тела. В исследовании EXIST-1 средняя терапевтическая доза составила 5,9 мг в сутки.

Таблица 1

Начальная доза эверолимуса (Афинитора®) в зависимости от площади поверхности тела (лечение СЭГА)

Площадь поверхности тела	$\leq 1,2 \text{ м}^2$	от $1,3 \text{ м}^2$ до $2,1 \text{ м}^2$	$\geq 2,2 \text{ м}^2$
Начальная суточная доза	2,5 мг	5 мг	7,5 мг

Препарат назначается из расчета средней терапевтической дозы – 5,6-8 мг/м². Скорость титрации суточной дозы при СЭГА составляет + 2-2,5 мг каждые 2 недели. При приеме препарата 1 раз в день равновесная концентрация достигается в течение 2-х недель. Рекомендуется ориентироваться на достижение терапевтической концентрации в крови (5-15 нг на мл). Эффект носит дозозависимый характер – увеличение минимальной концентрации в 2 раза приводит к уменьшению объема СЭГА на 13%. Определение концентрации препарата в крови рекомендуется проводить регулярно: в первый раз примерно через две недели

после начала терапии и далее по необходимости. Было показано, что уменьшение объема СЭГА достигается и при концентрации препарата в крови менее 2 нг/мл; в случае достижения ожидаемого эффекта дополнительное повышение дозы может не потребоваться⁹.

При АМЛ начальная доза составляет 5 мг, наращивается тем же темпом и средняя терапевтическая доза составляет 10 мг один раз в сутки. Если отмечаются побочные эффекты, то доза снижается до 5 мг в сутки.

Афинитор в настоящее время имеется в форме *таблеток по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, которые не подлежат делению, а также диспергируемых таблеток по 2 мг*. Его следует принимать внутрь один раз в сутки в одно и то же время каждый день, и либо каждый раз с пищей, либо каждый раз без нее. Таблетки препарата следует запивать стаканом воды.

Контроль за эффективностью лечения необходимо проводить систематически. Он заключается в измерении объема СЭГА по данным МРТ с введением контраста через 6 месяцев (рис. 10 а, б). То же самое касается и контроля за размерами АМЛ – МРТ или РКТ – исследования почек целесообразно проводить каждые 6 месяцев. На каждом визите пациента в клинику, также оцениваются изменения кожных проявлений ТС на фоне приема эверолимуса (рис. 11 а, б).

Контроль за переносимостью препарата требуется проводить систематически. Наиболее грозным побочным эффектом (к счастью, редким) является неинфекционный пневмонит, который проявляется неспецифическими симптомами – кашель, одышка, плевральный выпот. Из-за снижения иммунитета на фоне приема Эверолимуса, возможно развитие любой интеркуррентной инфекции. Наибольшее беспокойство у пациентов вызывает развитие стоматита (рис. 12), тем более, что он отмечается практически у половины пациентов.

При развитии нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы или перерыв в лечении, а, иногда, при сохранении тяжелого побочного эффекта, и отмена терапии. Если доза снижается, то, как правило, на 50%, и мы ждем, пока не исчезнет или значительно

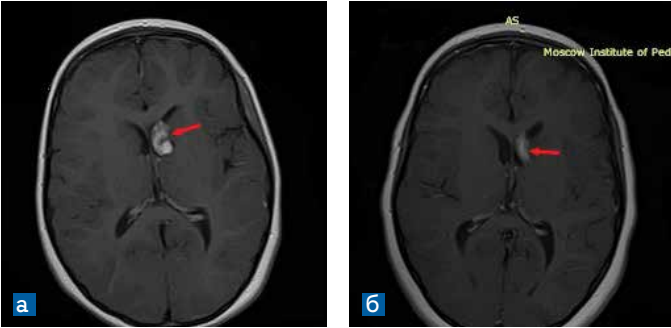


Рисунок. 10. *а)* СЭГА до лечения Эверолимусом (21.10.2013);
б) СЭГА на фоне терапии Эверолимусом (05.05.2016)



Рисунок. 11. *а)* Ангиофиброма лица у пациента до начала терапии Эверолимусом в дозе 10 мг в сутки; *б)* Ангиофиброма лица у пациента через 2 месяца после начала терапии Эверолимусом в дозе 10 мг в сутки.



Рисунок. 12. Стоматит

не уменьшиться побочный эффект, после чего можем вернуться к исходной дозе. Перерыв в терапии с полной временной отменой препарата также продолжается до исчезновения или значительного уменьшения побочного эффекта, после возобновления терапии целесообразно вернуться к меньшей, чем исходная, дозе. На рисунках 13 а-г, 14 а, б и 15 приведены другие возможные нежелательные явления эверолимуса, связанные с поражением кожных покровов.

Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии эверолимусом являются стоматиты, чрезвычайно важны меры по профилактики данного осложнения: надо 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 полоскать рот водой, можно слабо-соленой, 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 подтверждении грибковой инфекции).

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

Таблица 5.

Рекомендации по лечению стоматита, возникающего 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, йода	Не требуется
Средняя	Есть симптомы, но пациент может принимать пищу	Местные анестетики; местные кортикостероиды; избегать растворов содержащих алкоголь, перекись водорода, йода	Прервать прием препарата до перехода в легкую степень, затем возобновить лечение в прежней дозе
Тяжелая	Есть симптомы, но пациент не в состоянии принимать пищу и пить	Избегать растворов содержащих алкоголь, перекись водорода, йода	То же; при отсутствии положительной динамики в течение 4 недель – 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 приемк препарата до исчезновения инфекции или до снижения степени ее тяжести, затем возвращение к прежней дозе; если перерыв в приеме препарата составил 6 недель, рекоммендована отмена препарата
Тяжелая	Тоже
Угрожающая жизни	Отмена препарата

Таблица 7.

Рекомендации по лечению неинфекционного пневмонита, развившейся на фоне приема эверолимуса

Степень тяжести	Рекомендации	Изменение дозы
Легкая	Продолжить 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-х недель – препарат отменяется
Тяжелая	Кортикостероиды, если исключена инфекционная природа	Прекращение терапии и ее возобновление в меньшей дозе, если тяжести соответствует легкой
Угрожающая жизни	Использование антибиотиков или кортикостероидов по показаниям	Прекращение терапии навсегда



Рисунок. 13. а,б) Кожная сыпь на фоне приема Афинитора



Рисунок. 14. а,б) Воспаление кожных покровов на фоне приема Эверолимуса



Рисунок. 15. Воспаление кожных покровов на фоне приема Эверолимуса

При приеме эверолимуса могут изменяться лабораторные показатели, но они, как правило, легкой степени и заключаются в подъеме трансаминаз, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипернатриемии. Поэтому рекомендуется динамически исследовать показатели общих анализов крови и мочи, биохимические показатели крови (АЛАТ, АСАТ, амилаза, холестерин, β-липопротеиды, фибриноген, глюкоза, билирубин, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, белок, электролиты) и мочи не реже, чем каждые 12 недель, или чаще, по показаниям. Естественно, что при наличии АМЛ необходимо контролировать функции почек.

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

Нерешенные вопросы таргетной терапии туберозного склероза

Основным нерешенным вопросом представляется *оптимальная продолжительность применения эверолимуса* как в лечении СЭГА, так и в лечении АМЛ. Теоретически терапия должна продолжаться до полного выздоровления пациента. А разве это возможно при неуклонно прогрессирующем заболевании? Наверное, несколько проще сформулировать ответ на этот вопрос при СЭГА, так как известно, что эти опухоли перестают прогрессировать в возрасте от 18 до 20 лет (возможно, что именно в этом возрасте можно приостановить терапию или значительно уменьшить дозу препарата). Дальнейшее наблюдение за детьми с СЭГА, которые более 5 лет получают эверолимус, возможно, позволит ответить на этот вопрос. При неуклонно прогрессирующих АМЛ, вопрос отмены даже не встает, так как пациенты, видимо, должны получать препарат так длительно, как это позволит переносимость препарата.

Второй нерешенной практической проблемой являются *возрастные ограничения* в показаниях. Хорошо известно, что СЭГА встречаются уже на первом году жизни, а АМЛ бывают множественными и у пациентов младше 18 лет. По нашему убеждению, при наличии жизненных показаний, мы можем выходить за рамки возрастных ограничений, естественно, соблюдая при этом все юридические правила (решение врачебной комиссии о расширении возрастных показаний, подписание информированного согласия и т.д.).

Есть еще целый ряд нерешенных проблем, но уже гораздо более приятного свойства. Всех ученых и врачей, занимающихся ТС, волнует вопрос: *является ли эверолимус системным препаратом?*²¹³ Да, мы знаем, что он эффективен при СЭГА, АМЛ, кожных проявлениях и эпилепсии. Может ли он повлиять позитивно на другие симптомы туберозного склероза? Ниже мы коротко остановимся на экспериментальных и клинических исследованиях в этой области.

Умственная отсталость и аутизм

Экспериментальные модели туберозного склероза убедительно демонстрируют, что нарушения m-TOR играют ключевую роль в формировании социального поведения и обучения¹⁵. Короткий курс рапамицина не только восстанавливал синаптическую пластичность, но и уменьшал нарушения поведения у экспериментальных животных¹⁶. В настоящий момент инициированы отдельные клинические исследования, посвященные влиянию эверолимуса на когнитивные функции и аутистические черты у пациентов с ТС.

Кожные проявления

В это главе мы уже писали об уменьшении кожных проявлений на терапии эверолимусом (в особенности ангиофибром лица).

В последние годы появились сообщения об эффективности топического лечения кремом рапамицина¹⁷. Пока топическое лечение не входит в стандарт лече-

ния ТС, но результаты выглядят обнадеживающими не только в отношении ангиофибром лица, но и в отношении гипопигментных пятен¹⁷.

Рабдомиомы сердца

Рабдомиомы сердца – как правило, не вызывают сердечной недостаточности и нарушений ритма, но из этого правила есть очень серьезные и жизнеугрожающие исключения. Могут ли таким пациентам помочь ингибиторы m-TOR?

I. Goyer с соавт. (2015) применили эверолимус в небольшой дозе у трех новорожденных с рабдомиомами большого размера и нарушениями ритма и получили позитивный эффект в виде уменьшения объема опухолей и улучшения показателей гемодинамики¹⁸.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – не всегда является проявлением ТС, иногда встречается и в изолированном виде. В исследовании EXIST-2 не было достаточного количества пациентов с ЛАМ, чтобы достоверно установить эффективность эверолимуса, хотя отдельные описания его эффективности в литературе имеются. Но достоверно доказана в двойном-слепом исследовании эффективность сиролимуса (рапамицина) при ЛАМ у пациентов как с ТС, так и без него. Дыхательные функции стабилизировались или улучшались у 46% пациентов, но после отмены препарата продолжали прогрессировать, как и до его назначения¹⁹. Недавно были опубликованы данные о позитивном влиянии эверолимуса на функции легких в исследовании II фазы у 24 женщин с ЛАМ²⁰.

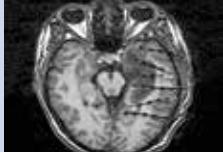
В заключение мы можем констатировать, что эверолимус является эффективным препаратом с приемлемой переносимостью в лечении СЭГА и АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом, снижая риск жизнеугрожающих осложнений. Он также уменьшает частоту рефрактерных эпилептических приступов и кожных проявлений при этом заболевании. Препарат обладает

потенциалом таргетного воздействия на целый спектр других клинических проявлений туберозного склероза (ЛАМ, рабдомиомы, умственная отсталость). Оптимальные сроки начала терапии эверолимусом и оптимальную продолжительность терапии еще предстоит установить.

Литература

1. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3(114):58-74.
2. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; сдана в печать.
3. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4):243-54.
4. Meikle L, Talos DM, Onda H, Pollizzi K, Rotenberg A, Sahin M, Jensen FE, Kwiatkowski DJ. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci.* 2007; 27:5546-5558.
5. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2008; 63:444-453.
6. Ehninger, D; Silva, A.J. Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol. Med.* 2011;17:78-87.
7. Curatolo P. and Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex Current Neuropharmacology. 2012;10:404-415.
8. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1801-1811.
9. Franz DN, 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;Jan 12:381(9861):125-32.
10. Franz D, Belousova E., Sparagana S. et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex: final long-term results from approximately 4 years of treatment in EXIST-1» Abstracts of the 2015 International TSC Research Conference. 2015;p.57.
11. Bissler JJ, Kingswood JK, Radzikowska E, et al Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9869):817-824.
12. Bissler JJ, Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for renal sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;0:1-9.
13. Moavero R, Coniglio A., Garaci F. and Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Italian Journal of Pediatrics.* 2013;39:57.

14. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z. 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. *Lancet*. 2016;388: 2153-63.
15. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun*. 2012;3:1292.
16. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, Ramesh V, Silva AJ: Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med*. 2008;14:843-848.
17. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol*. 2012;148:138-139.
18. Goyer H, Dahdah N2, Major P3. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):450-453.
19. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J., Singer L.G., Strange C., Nakata K., Barker A.F., Chapman J.T., Brantly M.L., Stocks J.M. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364:1595-1606.
20. Goldberg H.G., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J*; 2015; In press | DOI: 10.1183/09031936.00210714.



16

глава

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

*А.А. ГОЛОВТЕЕВ, А.А. ШАРКОВ,
А.А. ТРОИЦКИЙ, Г.Е. АЛТУНИНА,
М.Ю. ЗЕМЛЯНСКИЙ, Д.Н. КОПЛАЧЕВ,
М.Ю. ДОРОФЕЕВА*

Эпилепсия является одним из самых частых симптомов туберозного склероза (ТС) и встречается, более чем в 90% наблюдений детей и взрослых¹. Более половины пациентов страдают фармакорезистентной формой эпилептических приступов².

Резекция эпилептогенного очага, в настоящее время, является эффективным методом лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии³. Хирургическое лечение эпилептических приступов не только избавляет от приступов, но и положительно влияет на развитие пациента, опосредованно влияя на познавательные и социальные функции, интеллект, слуховую и зрительную память, внимание, возможность обучения^{4,5}.

Первые сообщения об эффективности хирургии при фармакорезистентной фокальной эпилепсии появились 1886 году⁶. В 1966 году группой специалистов из Монреальского неврологического института впервые были опубликованы материалы о хирургическом лечении эпилепсии при туберозном склерозе⁷.

В дальнейшем было опубликовано множество исследований, доказавших эффективность и относительную безопасность хирургии при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с ТС. Были получены данные, указывающие на факторы более благоприятных исходов хирургического лечения: единичный кортикальный тубер, региональная эпилептиформная активность на ЭЭГ, фокальные приступы². Оперативное вмешательство показано при обнаружении четкого эпилептического очага, соотносящегося со структурными аномалиями мозга, которые возможно прооперировать без риска для основных функций мозга.

При туберозном склерозе из большого числа туберов (порок развития коры головного мозга), нередко только один провоцирует эпилептические приступы, в то время как остальные являются «неэпилептогенными». Таким образом, основная цель предхирургического обследования – определить «единственный эпилептогенный тубер».

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 Па)⁴.

Алгоритм предхирургического обследования включает в себя три этапа.

Первый этап

1) Детальный анализ истории заболевания с оценкой неврологического статуса и развития пациента, а также семиологии эпилептических приступов (на основе домашних видео-роликов и по данным видео-ЭЭГ мониторинга).

2) Видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией всех типов приступов.

3) МРТ головного мозга по программе эпилептологического сканирования.

Для определения показаний к операции, клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные данные должны совпасть, и тем самым указать единственную эпилептогенную зону.

Все результаты должны подвергнуться обсуждению на мультидисциплинарном консилиуме с участием эпилептологов, нейрохирургов, нейрофизиологов и нейропсихологов. Решение о тактике хирургического лечения принимаются коллегиально.

Второй этап

В случае расхождения или неубедительности данных, полученных на первом этапе, целесообразен пе-

реход на второй этап и проведение дополнительного обследования пациентов.

1) Интериктальная ПЭТ с глюкозой (18F-ФДГ).

2) ОФЭКТ с технецием. Для выявления эпилептогенной зоны необходимо получить ОФЭКТ-изображения в интериктальном периоде и в начале приступа. Затем производится вычитание распределения радиофармпрепарата, полученного в одном условии из другого, и дальнейшее совмещение результата с МР-изображением.

3) Иктальная/интериктальная МЭГ.

Данные второго этапа предхирургического обследования также в обязательном порядке подлежат обсуждению на мультидисциплинарном консилиуме.

Третий этап

Если результаты, полученные на втором этапе, все еще не позволяют принять решение о хирургической тактике, целесообразен переход к третьему этапу диагностики с использованием интракраниальных электродов (субдуральных или глубинных).

Показания к третьему этапу предхирургического обследования:

1) уточнение границ эпилептогенной зоны при неоднозначности результатов первого и второго этапов.

2) уточнение границ эпилептогенной зоны относительно функционально значимых зон.

Отбор кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии при ТС имеет несколько специфических особенностей.

Во-первых, необходимость длительного предхирургического видео-ЭЭГ мониторинга, которое должно проводиться с регистрацией большого количества стереотипных приступов (от 5 до 15), учитывая множество пороков развития коры головного мозга и концепцию «единственного эпилептогенного тубера».

Во-вторых, наличие «МР-признаков» эпилептогенного поражения при туберозном склерозе, состоящего из кортикальных туберов или очевидных кортикальных пороков развития (таких как, фокальная корковая дисплазия).

В-третьих, некоторая ограниченность предхирургического планирования из-за сложности проведения внеприступной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с глюкозой у пациентов с частыми приступами.

И последнее, необходимость более широкого применения инвазивных нейрофизиологических исследований (таких как, хронический инвазивный ЭЭГ-мониторинг). В остальном, предхирургическая диагностика при туберозном склерозе, схожа с ведением пациентов с врожденными пороками развития головного мозга.

Отбор пациентов и предхирургическая диагностика

С 2009 по 2016 года предхирургическое обследование прошли 93 детей и молодых взрослых с диагнозом «туберозный склероз» (возраст с 6 месяцев до 26 лет), страдающих фармакорезистентными эпилептическими приступами. При этом оперативное лечение было предложено только 30 пациентам. Резективная и дисконнективная хирургия проведена у 29 пациентов (31,2%). В исследование не вошли пациенты, которым проводилась имплантация стимулятора блуждающего нерва.

Все пациенты проходили подробное предхирургическое обследование: неврологический и нейропедиатрический осмотр, оценку семиотики приступов, исследование нейрокогнитивного профиля или дефектологическое тестирование, длительный (от 1 до 7 суток) скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов, высокоразрешающую МРТ головного мозга по программе эпилептологического сканирования с мощностью магнитного поля 3 Тл. В отдельных случаях, проводилась функциональная МРТ с картированием речевых или двигательных зон коры головного мозга. У двух пациентов проводилась икталъная и интерикталъная ОФЭКТ с технецием. Решение о возможности операции всегда принималось консилиумом специалистов.

Выбор хирургической тактики

Тип операции определялся при совместном междисциплинарном обсуждении и при однозначном совпадении картины семиотики приступов, икталъной

ЭЭГ, наличия эпилептогенного порока коры головного мозга. Интериктальная активность на ЭЭГ нередко носила мультирегиональный характер и не играла ключевую роль, как значимый предиктор плохих исходов хирургии приступов. При расхождении клинических данных, в ряде случаев потребовалось проведение инвазивной хронической ЭЭГ с установкой субдуральных электродов. Двум пациентам была проведена иктальная и интериктальная ОФЭКТ с технецием, что позволило избежать инвазивных ЭЭГ исследований: резекция эпилептогенного тубера проводилась при совпадении данных неинвазивной иктальной ЭЭГ, данных нейровизуализации и данных ОФЭКТ с четким определением ограниченного эпилептогенного фокуса.

Послеоперационное наблюдение и оценка эффективности лечения

Динамический осмотр пациентов проводился через 4-6 месяцев, через 1 год и через 2 года после нейрохирургической операции. В дальнейшем, при хороших исходах, контрольный опрос родителей пациентов проводился по телефону. Стандартное послеоперационное обследование включало: МРТ головного мозга, видео-ЭЭГ-мониторинг (длительность которого варьировала в зависимости от исхода операции), оценку неврологического статуса, осмотр невропедиатра и нейропсихологическое тестирование. Исходы лечения по приступам оценивались по стандартной шкале Engel.

Результаты

Было проведено 29 нейрохирургических операций: резекций эпилептогенного кортикального тубера – 15, гемисферотомия – 2, задняя квадрантная дисконнекция – 2, фронтальная дисконнекция – 2, лобэктомии – 6 и передние каллозотомии – 2. Срок послеоперационного наблюдения варьировал от 6 месяцев до 7 лет.

Исходы по приступам при катamnестическом наблюдении (по классификации Engel): Engel Ia: 17 пациентов (58,9%) – приступов нет; Engel 2: 2 пациента (6,8%) – отмечается резкое сокращение частоты приступов до

единичных в течение года (улучшение >90%); Engel 3: 4 пациента (13,7%) (сокращение приступов после операции на 30-50%); Engel 4: 6 пациентов (20,6%) – отсутствие эффекта от операции.

При этом отчётливая положительная динамика в когнитивном и речевом развитии отмечена у 12 детей (41,4%).

У 6 пациентов проведена отмена противосудорожной терапии, а у 8 пациентов операция позволила снизить дозы и количество противосудорожных препаратов.

Клинические примеры

Пример №1.

Мальчик К., возраст 3 года. Дебют эпилептических инфантильных спазмов в возрасте 3 месяцев. Фармакоанамнез: фенобарбитал, вальпроат натрия, леветирацетам, вигабатрин. Тем не менее, приступы сохранялись и носили ежедневный характер.

В статусе: на коже множественные гипопигментные пятна, явных расстройств движений нет, чувствительность оценить не удастся, координаторных нарушений нет, гиперактивен, непоседлив. Психическое и речевое развитие мальчика с темповой задержкой – говорит отдельные слова, обращенную речь нередко игнорирует, инструкции не выполняет.

МРТ головного мозга – множественные кортикальные и перивентрикулярные туберы. Особое внимание обращает массивный порок развития полюса левой лобной доли с вовлечением широкого поля кортикальной пластинки и формированием полимикрогирии (рис. 1).

Ребенку был проведен 48-ми часовой пролонгированный видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией четырех однотипных эпилептических приступов: ажитация => педалирующие движения левой ногой => автоматизмы в правой руке => тоническое напряжение в правой руке => мелкие правосторонние клонии. Общая продолжительность приступов около 30 секунд. На ЭЭГ при этом регистрировалась ритмичные острые волны в левой лобной области (С3), затем дельта замедление в левой лобной области, с распространением

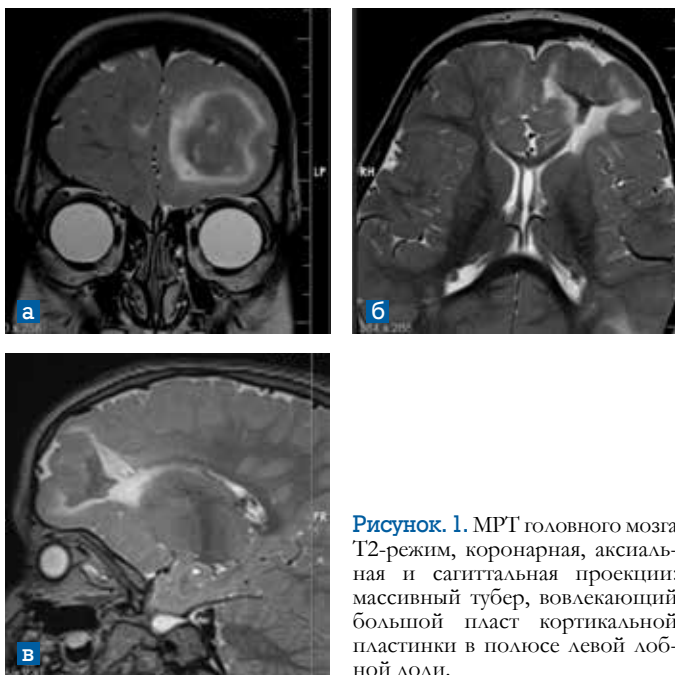


Рисунок 1. МРТ головного мозга Т2-режим, коронарная, аксиальная и сагиттальная проекции: массивный тубер, вовлекающий большой пласт кортикальной пластинки в полюсе левой лобной доли.

на всю левую гемисферу. В постприступном периоде регистрировались регулярные разряды острых волн, латерализованные по левому полушарию, с максимумом в левой лобной области (рис. 2, рис. 3).

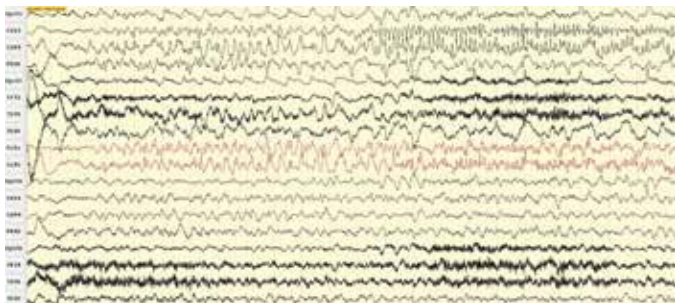


Рисунок 2. ЭЭГ фокального моторного приступа: иктальный паттерн в левой лобной области с распространением центрально-вертексную область.

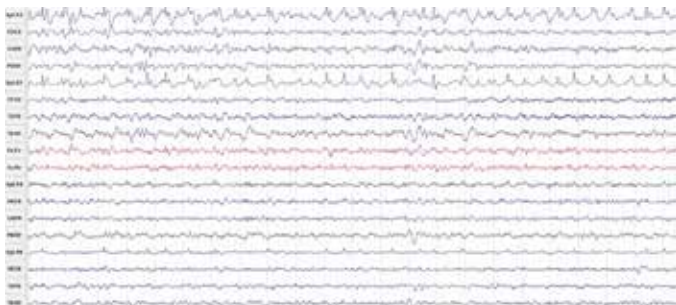


Рисунок 3. ЭЭГ в межприступном периоде: продолженные спайки в левой лобной области.

Мальчику проведена операция – резекция порока развития кортекса левой лобной доли (рис. 4). В постоперационном периоде осложнения нет, приступы прекратились с момента операции. В настоящее время катамнез – 14 месяцев, отмечается улучшение речевых навыков, доза вигабатрина снижена в 2 раза.

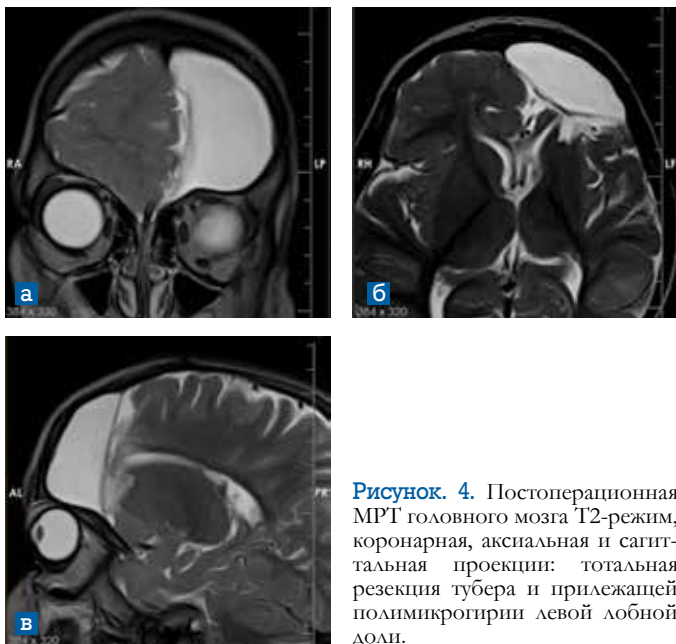


Рисунок 4. Постоперационная МРТ головного мозга T2-режим, коронарная, аксиальная и сагиттальная проекции: тотальная резекция тубера и прилегающей полимикрогиррии левой лобной доли.

Пример № 2.

Девушка А., 17 лет. Дебют приступов в 2,5 года. На момент обследования у пациентки наблюдалось 2 типа эпилептических приступов: аксиальные тонические с асимметричным отведением левой руки и генерализованные короткие миоклонии. Фармакологический анамнез: карбамазепин, этосуксимид, клобазам, вальпроат натрия, вигабатрин, лакосамид – без выраженного положительного эффекта.

В неврологическом статусе явных двигательных, чувствительных и координаторных нарушений не наблюдалось. В психическом статусе отмечаются поведенческие нарушения: конфликтна, многословна с элементами резонерства.

При суточном видео-ЭЭГ-мониторинге зафиксировано 8 эпилептических стереотипных приступов, которые имели стереотипное начало в виде короткого унилате-

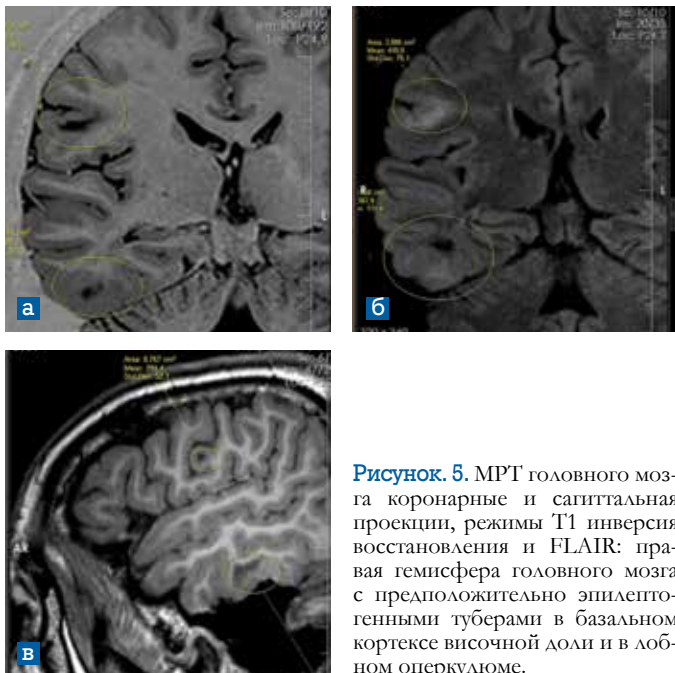


Рисунок 5. МРТ головного мозга коронарные и сагиттальная проекции, режимы T1 инверсия восстановления и FLAIR: правая гемисфера головного мозга с предположительно эпилептогенными туберами в базальном кортексе височной доли и в лобном оперкуломе.

рального тонического пароксизма с отведением и напряжением левой щеки и с вовлечением мускулатуры левой руки. Иктальная ЭЭГ при этом не указывала на чёткую зону инициации приступа. Внеприступная эпилептиформная активность носила мультифокальный характер.

Учитывая семиологию приступов и данные обследований (МРТ, видео-ЭЭГ), было предположено 2 наиболее вероятных эпилептогенных тубера: в правой височной области и в нижней лобной извилине справа (рис. 5).

Несмотря на то, что приступы у девушки носили продолженный характер и были ежедневными, убедительной картины приступной и внеприступной ЭЭГ мы не получили. С учетом недостаточности клинической

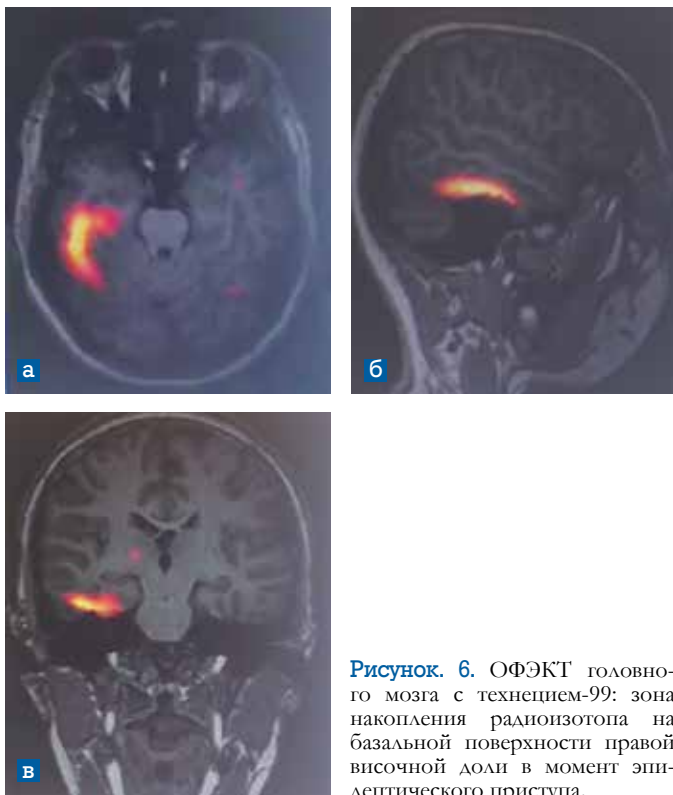


Рисунок 6. ОФЭКТ головного мозга с технецием-99: зона накопления радионуклеотида на базальной поверхности правой височной доли в момент эпилептического приступа.

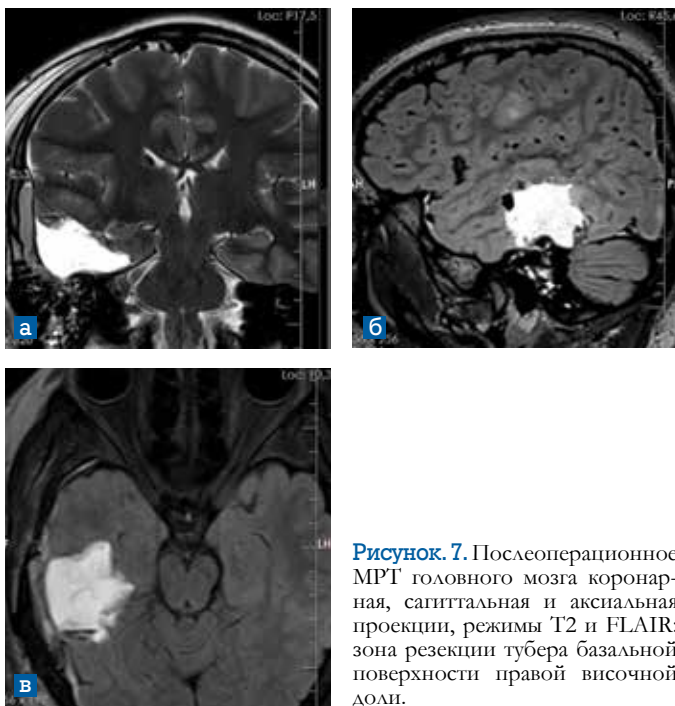


Рисунок 7. Послеоперационное МРТ головного мозга коронарная, сагиттальная и аксиальная проекции, режимы T2 и FLAIR: зона резекции тубера базальной поверхности правой височной доли.

информации была проведена икctalная и интерикctalная ОФЭКТ головного мозга с технецием, где были выявлены признаки локального гиперметаболизма в зоне тубера в правой височной доле (рис. 6).

Ориентируясь на семиотику приступов и данные ОФЭКТ, девушке была проведена резекция тубера правой височной доли (рис. 7). В послеоперационном периоде в течение 3 месяцев приступов не отмечается. Девушка продолжает получать антиконвульсанты в прежнем объёме.

Обсуждение.

Дебют туберозного склероза в большинстве случаев сопровождается эпилептическими приступами, нередко принимающих фармакорезистентное течение. Частые и не поддающиеся контролю приступы оказывают выраженный негативный эффект на качество жизни и раз-

витие пациента. В публикациях последних лет все чаще приводятся данные о выраженном положительном эффекте от хирургического лечения, когда резекция эпилептогенной зоны не только приводила к полному прекращению приступов у большинства пациентов, но и улучшала психоречевое развитие и адаптивное поведение.

Доля пациентов, которые были полностью вылечены от эпилепсии (исход 1А по Engel), в нашей группе пациентов составила около 60%, что полностью совпадает с данными мировой литературы⁸. При этом мультирегиональный характер эпилептиформной активности и множественные кортикальные пороки головного мозга не выделялись, как значимые предикторы плохих исходов хирургии приступов. Анализ семиологии приступов позволял выделить значимые латерализационные и локализационные феномены и предположительно определить доминирующую эпилептогенную зону в пределах одного полушария. Приступы в подавляющем большинстве случаев носили фокальный характер, иногда в сочетании с генерализованными типами приступов. Но лишь у одного пациента с исключительно генерализованным типом приступов (эпилептические спазмы), отмечался исход 3а по Engel.

Fallah A. и соавт.⁹, по результатам мета-анализа показали, что одним из неблагоприятных прогностических факторов для хирургического лечения пациентов с туберозным склерозом является наличие эпилептических спазмов. Тем не менее, в ряде публикаций авторы акцентируют внимание на том, что наличие эпилептических спазмов не должно являться противопоказанием для хирургического лечения^{10,11}.

При расхождении клинических данных, идентификацию эпилептогенного тубера необходимо осуществлять дополнительными методами: ОФЭКТ, ПЭТ, МЭГ, инвазивной хронической ЭЭГ с установкой субдуральных или глубинных электродов.

Тем не менее, совпадение эпилептогенной зоны по результатам анализа семиологии приступов и ее лока-

лизации в том же полушарии по данным ЭЭГ и МРТ головного мозга, позволило приступить к хирургическому лечению у 11 пациентов (37,9%) сразу после первого этапа обследования.

Резекция эпилептогенной зоны не только приводила к полному прекращению приступов у большинства пациентов, но также улучшила адаптивное поведение у 12 детей в повседневной жизни по опросу родителей. Лучшие исходы по психоречевому развитию наблюдались у прооперированных пациентов в сравнении с нехирургической группой. Похожие данные получила и группа специалистов, занимающихся предхирургической подготовкой, из университетской клиники Утрехта, Нидерланды¹². Таким образом, наличие задержки психомоторного развития может являться дополнительным показанием к более раннему началу хирургического лечения эпилепсии.

Резективная хирургия эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом, является эффективной методикой и позволяет остановить приступы и уменьшить проявления эпилептической энцефалопатии. При этом, появление новых высокотехнологичных методов предоперационного обследования, таких как иктальный ОФЭКТ, хронический ЭЭГ-мониторинг с глубинными электродами, а так же более детальное изучение семиологических особенностей фокальных приступов, в хирургических когортах пациентов, позволит увеличить процент хороших исходов.

Литература

1. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;615:(1):125–27. doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x
2. Aboian M.S., Wong-Kisiel L.C., Rank M., Wetjen N.M., Wirrell E.C., Witte R.J. SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2011;(45):2:83-88. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.001.
3. Najm I., Jehi L., Palmisani A., Gonzalez-Martinez J., Paglioli E., Bingaman W. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. *Epilepsia.* 2013;54:(5):772-782. doi.org/10.1111/epi.12152.

4. Dorofeeva M., Belousova E., Pivovarova A. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2014;114:(3):58-74.
5. Liang S., Li A., Zhao M., Jiang H., Yu S., Meng X., Sun Y. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia* 2010;51:(11):2316-2321. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02669.x
6. Loring D.W. History of neuropsychology through epilepsy eyes. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010; 25: (4): 259-273. doi.org/10.1093/arclin/acq024.
7. Perot P., Weir B., Rasmussen T. Tuberous sclerosis. Surgical therapy for seizures. *Arch Neurol.* 1966;15:(5):498-506. doi.org/10.1001/archneur.1966.00470170052005.
8. Linton T. Evans, Richard Morse, David W. Roberts. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurg Focus* 2012;32:(3): E5. doi/abs/10.3171/2012.1.FOCUS11330.
9. Fallah A., Ibrahim G.M., Rutka J.T. Hemispherectomy: When half is better than the whole. Tuberous sclerosis complex. *J Clin Neurosci.* 2013;20:(3):451-478. doi.org/10.1016/j.jocn.2012.10.003.
10. Chugani, H. T., Asano, E., Sood, S., Infantile spasms: Who are the ideal surgical candidates?. *Epilepsia* 2010;51:94-96. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02460.x
11. Liu S.Y., An N., Yang M.H., Hou Z., Liu Y., Liao W., Zhang Q., Cai F.C., Yang H. Surgical treatment for epilepsy in 17 children with tuberous sclerosis-related West syndrome. *Epilepsy Res.* 2012;101:(1-2):36-45. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.02.017.
12. Jansen F.E., Van Huffelen A.C., Van Rijen P.C., Leijten F.S.S., Jennekens-Schinkel A., Gosselaar P., Van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: The Dutch experience. *Seizure – European Journal of Epilepsy.* 2007;16:(5):445-453. doi.org/10.1016/j.seizure.2007.03.001.



Ирина Дегнера

