

Федеральные клинические
рекомендации (протоколы)
по диагностике и лечению
туберозного склероза
у детей

ПРОЕКТ

Авторы:

Дорофеева М.Ю.

Белоусова Е.Д.

Пивоварова А.М.

СОДЕРЖАНИЕ

I.	Введение
II.	Определение
III.	Сокращения
IV.	МКБ шифры
V.	Этиология
VI.	Патогенез
VII.	Классификация
VIII.	Диагностика
IX.	Дифференциальный диагноз
X.	Терапия
XI.	Алгоритм действий
XII.	Список использованной литературы
XIII.	

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств*	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) – РКИ
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор исследований «случай-контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай-контроль»
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, которое не подвергалось прицельной критической оценке, или основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

I. ВВЕДЕНИЕ

Данные рекомендации представляют собой Протокол ведения больных туберозным склерозом (ТС) и включают критерии диагностики и вопросы профилактики ТС, в том числе пренатальную диагностику, а также современные возможности терапии этого заболевания. Приведены данные клинических исследований, с уровнем доказательности.

Предназначены для врачей-неврологов, эпилептологов, педиатров, медицинских генетиков, нейрохирургов, урологов, нефрологов, офтальмологов, организаторов здравоохранения, и других специалистов, вовлеченных в диагностику и лечение больных данной категории.

II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Опухоли, постепенно прогрессируя и увеличиваясь в размерах, нарушают функции органов, иногда приводя к фатальным последствиям. Это – хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, которое приводит к сокращению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов.

III. СОКРАЩЕНИЯ

mTOR (сокр. от англ. mammalian Target of Rapamycin Complex 1) – мишень рапамицина млекопитающих¹ (является киназой, участвующей в пролиферации и миграции нейронов, росте клеток и ангиогенезе)

TSC1 – ген туберозный склероз 1 типа

TSC2 – ген туберозный склероз 2 типа

PKD1 – ген поликистоза почек первого типа

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АМЛ – ангиомиолипома

АсАТ - аспартатаминотрансфераза

ВЭМ – видео-ЭЭГ-мониторирование (длительная запись ЭЭГ с видео-наблюдением)

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

КТ – компьютерная томография

КТВР - компьютерная томография высокого разрешения

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз легких

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СМЖ – спинно-мозговая жидкость

СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома

СЭУ – субэпендимальный узел

ТС – туберозный склероз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

IV. МКБ ШИФРЫ МКБ 10

Q85.1 Орфа код: ORPHA805. MIM 19100, 613254.

V. ЭТИОЛОГИЯ

Туберозный склероз – аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью и высокой частотой возникновения новых (спонтанных) мутаций, которые обнаруживаются в 68% всех случаев, дебютирующих в раннем возрасте (Fleury P., et al., 1980; Hunt A., Lindenbaum R., 1984; Ahlsen J., 1994). Приблизительно от 10 до 30% случаев туберозного склероза обусловлено мутациями в гене TSC1 (OMIM 605284) (туберозный склероз 1 типа, OMIM #191100), локализованного на 9 хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене TSC2 (OMIM 191092) (туберозный склероз 2 типа – OMIM #613254), локализованного на 16 хромосоме в районе 16p13 и кодирующего белок туберин. Для генов ТС характерна высокая пенетрантность (до 100%) и вариабельная экспрессивность, прослеживающаяся при семейных случаях заболевания, когда у родственников с одной и той же семейной доминантной мутацией может различаться тяжесть заболевания.

VI. ПАТОГЕНЕЗ

Гены TSC1 и TSC2 в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах TSC1 и TSC2 с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активации киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению

ПРОЕКТ

клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации (рис 1). В клетках с мутацией TSC1 и TSC2 данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза ТС. Одна из мутаций TSC1 и TSC2 содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второго, незатронутого наследственной мутацией, аллеля.

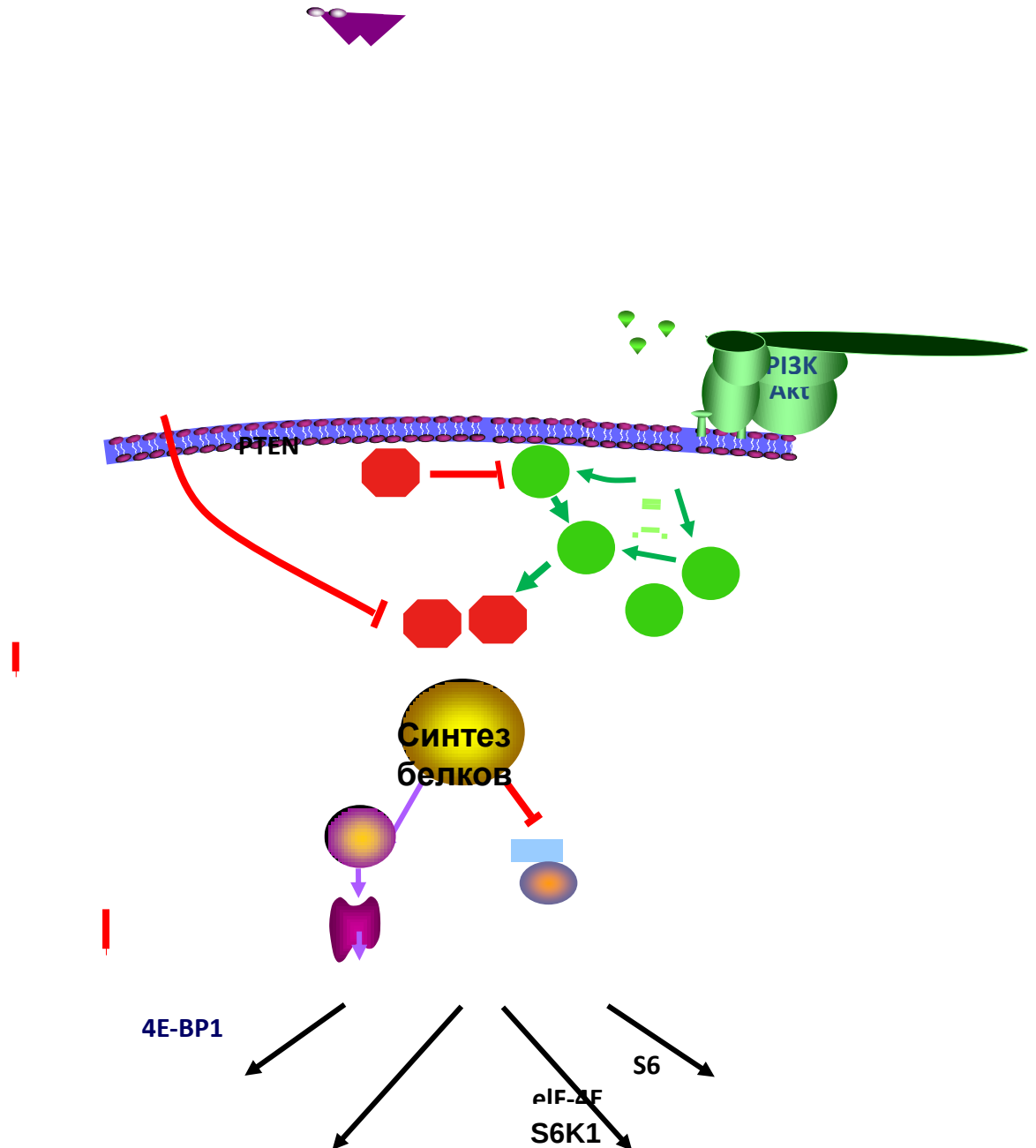


Рисунок 1. Патогенез tuberозного склероза

VII. КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА.

Выделяют туберозный склероз 1-го типа, обусловленный мутацией гена TSC1 и туберозный склероз 2-го типа, обусловленный мутацией гена TSC2. Считается, что у пациентов с мутацией TSC1 заболевание течет мягче. Мутации в гене TSC2 ассоциированы с более тяжёлыми с клинической точки зрения случаями болезни.

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

Частота ТС в популяции составляет 1:10000 (у новорожденных – 1:6000). Расчетное число больных ТС в Российской Федерации около 7 000 человек, поэтому ТС относится к редким (орфанным) заболеваниям.

VIII. ДИАГНОСТИКА

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

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 признака, или 1 первичного и 1 вторичного признаков, или 2 (и более) вторичных признаков. Ниже приведены первичные и вторичные признаки (2012 TSC Clinical Consensus Conference).

Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз».

Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица (не менее трех) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух);
- участок «шагреневой кожи»;
- множественные гамартмы сетчатки;

ПРОЕКТ

- 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^а.

Далее представлена частота встречаемости клинических симптомов ТС в популяции, а также возраст манифестации отдельных симптомов (табл.1)

- Гипопигментные пятна – 90%
- Ангиофибромы лица – 47-90%
- Околоногтевые фибромы – 19-52%
- Фиброзные бляшки, мягкие фибромы – 30%
- Участки «шагреневой кожи» - 21-68%
- Рабдомиомы сердца - 20-60%
- Множественные кисты почек - 18-35%, ангиомиолипомы почек - 48-67%, кисты и ангиомиолипомы почек - 9-17%
- Лимфангиолейомиоматоз легких - 1% (84% - женщины)
- Гамартомы сетчатой оболочки или диска зрительного нерва - 50%
- Гамартомы печени - 25%
- Ректальные полипы - 78%
- Скелет (остеопения, кисты, очаги склероза) - 45 - 66%

Таблица 1. Возраст манифестации симптомов туберозного склероза.

ПРОЕКТ

Возраст	Признак/Симптом
С 20 недели беременности до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	Субэпендимальные узлы/опухоли мозга Множественные кисты почек Синдром WPW Фиброзные бляшки на лбу Эпилептические приступы in utero
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с/без вторичной генерализации
До 1 года	Инфантильные спазмы/синдром Веста Гипопигментные пятна на коже Задержка психомоторного развития Гамартомы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса-Гасто Аутизм, нарушения обучения Ангиофибромы лица
6-12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии Субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
Взрослые	Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии Ангиомиолипомы почек (осложнения – гематурия и кровотечения) Лимфангиолейомиоматоз легких, пневмоторакс, дыхательная недостаточность Околоногтевые фибромы

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

1. Поражение центральной нервной системы (ЦНС)

1.1. *Туберы* встречаются у 95-100 % больных ТС. Представляют собой участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМК- эргических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Они единичные или множественные, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, располагаются над единичной или несколькими прилегающими бороздами. В 54% случаев туберы кальцифицированы. Существует топографическая связь между наличием фокуса на ЭЭГ и тубером, выявленным при МРТ исследовании. Приступы могут исходить из нормальной коры, окружающей тубер, которая является зоной «перевозбужденных» нейронов. Тубер может быть «немым» - неэпилептогенным.

1.2. *Субэпендимальные узлы (СЭУ)* встречаются у 95-98 % больных ТС.. Они множественные, размером 2-10 мм, локализуются в стенках боковых желудочков, частично или полностью кальцифицированы, бессимптомные. Существует прямая

ПРОЕКТ

зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберов и субэпендимальных узлов. Число туберов (8 и более) являются фактором риска манифестации эпилепсии в первые два года жизни.

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

1.4. *Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА)* встречаются с частотой 5-20%. СЭГА – опухоль у больных с ТС, расположенная у отверстия Монро, более 5 мм в диаметре, с подтвержденным ростом, накапливающая контрастный препарат (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy).

СЭГА представляет собой медленно растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными.

Характеристика 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 3 и 4-ом 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 спинномозговой жидкости (СМЖ) и привести к прогрессирующему увеличению размеров боковых желудочков и повышению внутричерепного давления;

ПРОЕКТ

- СЭУ и СЭГА гистологически однородны.

Различия между СЭУ и СЭГА приведены в таблице 2.

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

Критерий	СЭУ	СЭГА
Клинические признаки и симптомы	Бессимптомное течение	Повышение внутричерепного давления Ухудшение течения эпилепсии (частота и выраженность судорожных приступов) Фокальные неврологические симптомы Нарушение зрения Акцентуализация когнитивных нарушений и расстройств поведения
Возраст на момент установления диагноза	Бессимптомное течение	Крайне редко выявляются в возрасте старше 21 года
КТ	Повышенная плотность Часто – патологическая кальцификация	Изоплотность или несколько повышенная плотность Редко – «тонкая» кальцификация
МРТ	Вариабельный сигнал, зависящий от времени релаксации Некоторое усиление при контрастировании	Гипоинтенсивный сигнал в T1 Гипоинтенсивный сигнал в T2 Значимое усиление при контрастировании
Рост при серийных исследованиях	Отсутствует	3-4 мм в год
Диаметр	До 5мм	Более 5 мм
Состояние боковых желудочков	Нормальное	Часто – гидроцефалия
Преимущественное расположение	В любом месте в стенках боковых желудочков	Отверстие Монро

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

1.4. Симптоматическая эпилепсия в течение жизни наблюдаются у 92% больных ТС. У 63% больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Инфантильные спазмы (относятся к «катастрофическим формам» эпилепсии, приводя к инвалидизации пациентов) регистрируются у 38% больных ТС, с пиком дебюта в 3-5 месяцев. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. После первого приступа, эпилепсия развивается в 100 % случаев. Эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у трети больных ТС. Эпилепсия приводит к нарушению познавательных и социальных функций, сцеплена с нарушениями интеллекта, слуховой и зрительной памяти, внимания, с трудностями обучения (чтения, письма, арифметических действий), к жестким социальным ограничениям.

1.5. Нарушение обучения встречаются у 50% больных ТС (у 30% глубокая и выраженная степень умственной отсталости, развивается у пациентов с дебютом эпилепсии на первом году жизни). Чем раньше дебютирует ТС, захватывая период от первых месяцев жизни до 1,5 лет, тем грубее умственное недоразвитие соотносится с коморбидностью заболевания с критическим периодом нейроонтогенеза, явлениями физиологического апоптоза. Сочетание симптомов недоразвития и распада приобретенных навыков, знаний создает сложную картину умственного дефекта. В большинстве наблюдений у детей с ТС есть понимание обращения к ним простой речи и сохранность экспрессивной речи с грубыми аграмматизмами, косноязычием, бедностью словарного запаса. Страдают целенаправленная деятельность, психическая активность, побуждения, снижены память и внимание. В случаях выраженной задержки умственного развития, коммуникативность у больных с ТС утрачивается.

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

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

2.Кожные изменения при ТС представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками “шагреновой кожи”, околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос.

2.1.*Гипопигментные пятна* являются одним из наиболее частых кожных проявлений ТС. Встречаются в 90% случаев. Они нередко обнаруживаются с рождения и являются одним из первых манифестных признаков заболевания. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при туберозном склерозе преимущественно локализуются на туловище и ягодицах, реже на лице. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы этих пятен. Число гипопигментных пятен варьирует от 3-4 до 100 и более. Чаще всего встречаются полигональные пятна, напоминающие отпечатки большого пальца руки, размером 0,5-2 см. Наиболее характерная форма пятен - овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см. Реже встречается несметное число мелких пятен, размером 1-3 мм, которые группируются и принимают вид рассыпанного конфетти.

Белые пряди волос, ресниц и бровей (полиозис), как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком ТС. Наряду с гипопигментными пятнами при ТС в 16% случаев встречаются *пигментные пятна цвета “кофе с молоком”*, что не превышает средних популяционных значений. При ТС эти пятна обычно единичные, овальные или округлые, плоские, длиной 1-5 см.

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

2.3.Участок “*шагреновой кожи*” (peau chagrine в переводе с французского “недубленая, грубая, жесткая кожа”), представляет собой соединительнотканый невус, является облигатным признаком ТС и встречается у 50% больных. В большинстве случаев участки “шагреновой кожи” появляются на втором десятилетии жизни. Участки “шагреновой кожи” преимущественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи. Количество участков “шагреновой

ПРОЕКТ

кожи” вариабельно, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более.

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

2.5. *Околоногтевые фибромы* или опухоли Коэнена (J.Коепен описал их в 1932 г.), являются облигатным признаком ТС и встречаются у 17-52% больных (до 88% по данным Darling T.N., Moss J., Mausner M., 2010). Они представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни. Чаще они встречаются на ногах, чем на руках. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Околоногтевые фибромы склонны к прогрессивному росту даже после их удаления.

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

3. Поражение сердца при ТС. *Рабдомиомы* относятся к гамартомам, опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития, возникающую в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов. Рабдомиомы могут быть округлой или неправильной формы, похожей на «цветную капусту», визуально всегда четко отделены от окружающих тканей. Характеризуются, как правило, смешанным интраэкстрамуральным (глубоко проникая в миокард желудочков) или экстрамуральным ростом. По размерам рабдомиомы варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Наибольшие размеры, как абсолютные, так и относительные, свойственны рабдомиомам в неонатальном периоде.

ПРОЕКТ

Опухоль не имеет капсулы, что в случае необходимости затрудняет их резекцию. Эти неоплазмы никогда не малигнизируются и не метастазируют.

По количеству рабдомиомы могут быть в виде единичного узла (редко) или множественными (45-92%). Локализоваться могут во всех отделах сердца, включая клапанный аппарат. Как правило, они располагаются в желудочках, чаще в левом желудочке (68-100%), чем в правом (66-81%), межжелудочковой перегородке (38%), могут обнаруживаться в папиллярных мышцах. В очень редких случаях рабдомиомы могут локализоваться в предсердиях, исходя из межпредсердной перегородки, у соединения правого предсердия с полыми венами, а также на эпикардиальной поверхности сердца. Чаще внутрисполостные (50%), реже узелки новообразований диффузно распространяются по всему миокарду. Солитарные рабдомиомы чаще локализируются в области верхушки сердца. Чрезвычайно редко встречаются диффузные рабдомиомы, нарушающие работу сердца массивной несокращающейся тканью и имитирующие кардиомиопатию.

Преобладающее большинство детей (50-80%) с ТС и рабдомиомами сердца, документированными при рождении, не имеют клинических проявлений со стороны сердца. Клинические симптомы рабдомиом у детей различны в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основные симптомы - сердечная недостаточность (в 5.4% случаев), предсердные и желудочковые аритмии (23%) и блокады сердца, шумы (14.9%), жидкость в перикарде, кардиомегалия. Описаны смертельные случаи как от сердечной недостаточности, так и на фоне нарушений сердечного ритма.

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

Существуют три типа ретинальных гамартом:

- гамартомы первого типа – полупрозрачные плоские округлые образования с гладкой поверхностью. Эти образования являются наиболее распространенным видом офтальмологических нарушений: их обнаруживают у 55 – 70% больных туберозным склерозом с вовлечением в патологический процесс глаз;

- гамартомы второго типа – более крупные проминирующие блестящие многоузелковые образования, часто содержащие кальций, – диагностируют у 46 – 55%

ПРОЕКТ

пациентов с изменениями глаз на фоне туберозного склероза; имеют несколько ассоциативных названий: «волчья ягода», «кетовая икра» и др.; их диаметр варьирует от 0,5 до 4 РД, высота может достигать 2,2 мм; в 80% случаев располагаются около диска зрительного нерва (на расстоянии менее 2 РД) или вдоль его края; в таких случаях гамартомы напоминают гигантские друзы; как правило, гамартомы второго типа перекрывают лежащие под ними сосуды сетчатки;

- гамартомы третьего типа объединяют признаки гамартом первого и второго типов и встречаются в 14% случаев. У 30 – 35% пациентов на одном глазу могут развиваться несколько гамартом различного типа.

Гамартомы всех типов характеризуются эндофитным ростом. В ходе гистологических исследований установлено, что гамартомы сетчатки представляют собой сеть вытянутых глиальных астроцитов и кровеносных сосудов, локализующихся преимущественно во внутренних слоях сетчатки. В некоторых случаях с течением времени гамартомы подвергаются кистозной дегенерации, в них формируются гиалиновые и кальциевые включения.

У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни или постепенно регрессируют. У пациентов с крупными гамартомами могут определяться дефекты в поле зрения.

Редко у больных с гамартомами сетчатки развиваются осложнения, сопровождающиеся снижением зрения: субретинальная экссудация, макулярный отек, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома. Чаще такие осложнения отмечены у больных с гамартомами 1 типа. В некоторых случаях астроцитарные гамартомы сетчатки могут имитировать хориоретинит.

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

5.1. Ангиомиолипомы почек (АМЛ) являются наиболее частой патологией почек при ТС, выявляющейся у около 75% детей и 80% взрослых при ультразвуковом

ПРОЕКТ

исследовании. АМЛ состоят из переменных количественно эндотелиальных, гладкомышечных клеток и жировой ткани. АМЛ представляют собой доброкачественные опухоли, они редко выявляются при рождении и обычно диагностируются в возрасте 5-10 лет. Как правило, АМЛ поражают обе почки и имеют тенденцию к росту в юности. У большинства больных АМЛ бывают множественными, в процессе роста почти сливаются друг с другом, так что при обследовании бывает трудно различить АМЛ от нормальной почечной паренхимы. Размеры АМЛ могут достигать 30 сантиметров; редко отмечается прорастание АМЛ в окружающие ткани. Данные о способности АМЛ к метастатическому росту противоречивы. Почечные АМЛ ассоциируются с лимфангиолейомиоматозом легких, представляющим собой прогрессирующее кистозное поражение легких, преимущественно встречающееся у женщин.

Почечные АМЛ ассоциируются с двумя типами повреждений:

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

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

ПРОЕКТ

приводя к артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности уже к подростковому возрасту.

6. Поражение желудочно-кишечного тракта, эндокринной и костной систем при ТС.

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта при ТС разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости, печени, селезенки, поджелудочной железы и прямой кишки.

Наиболее типичными нарушениями, выявляемыми при исследовании ротовой полости, являются узловые опухоли, фибромы или папилломы. Главным образом они локализуются на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также встречаются на губах, слизистой оболочки щек, спинке языка и небе.

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

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

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

Изменения в кишечнике при туберозном склерозе проявляются главным образом ректальными полипами, которые встречаются, по данным разных авторов, в 50-78% случаев. Как правило, ректальные полипы выявляются у больных старше 20 лет. Полипы чаще многочисленные, розового цвета, размерами 2-4 мм. Локализуются в прямой кишке, преимущественно у аноректального соединения. Клинически они бессимптомны и лишь в отдельных случаях возможны боли при дефекации. В большинстве случаев ректальные

ПРОЕКТ

полипы выявляются при пальцевом исследовании прямой кишки и с помощью инструментальных методов исследования (ректороманоскопии, колоноскопии, контрастной рентгенографии прямой кишки). Полипы при ТС обычно прогностически благоприятны.

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

Патология *костной системы* встречается у 40-50% больных ТС и проявляется участками склероза костей свода черепа, чаще в лобной или теменной костях. Они обыкновенно выявляются после десятилетнего возраста, представляют собой образования округлой формы, размером 0,2-2 см. Схожие образования выявляются в телах позвонков и тазовых костях с тенденцией к расположению у крестцово-подвздошного сочленения. Участки склероза, расположенные диффузно по периферии тазовых костей, имеют плохо очерченные границы, вследствие чего, могут быть ошибочно приняты за метастазы остеобластомы.

Патологические образования, связанные с туберозным склерозом, в костях конечностей отличаются от образований в других частях скелета и представлены участками кистозного разрежения 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 ТС не характерно.

7. Поражение легких при ТС.

Среди лиц с ТС лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) обнаруживают в 30-40% случаев. Встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, но описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей. ЛАМ является третьей причиной смерти при туберозном склерозе после изменений почек и опухолей головного мозга. В зависимости от степени выраженности и распространения

ПРОЕКТ

заболевания, макроскопические изменения варьируют от единичных кист до диффузных кистозных изменений с обеих сторон от верхушек до оснований легких. Кистозные изменения в легких могут сопровождаться изменениями в подмышечных лимфатических узлах с формированием кист с жидкостным содержимым. Лимфангиолейомиоматоз гистопатологически характеризуется кистами и пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток.

ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья.

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

IX. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз проводится в основном с другими нейро-кожными синдромами, при которых также есть пятна депигментации (таблица 3).

Таблица 3. Дифференциальный диагноз туберозного склероза.

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления	Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
Туберозный склероз	Аутосомно-доминантный тип наследования. Ген картирован на хромосомах 9q34 и 16p13.	Гипопигментные пятна (асимметрично расположены по всему телу, преимущественно на туловище и ягодицах) Ангиофибромы лица “Шагреновая”	Судорожные приступы Умственная отсталость Аутизм Поведенческие нарушения Гемисиндром	Рабдомиомы сердца Поликистоз и ангио-миолипомы почек Опухоли легких, печени, селезенки, костей, эндокринных желез	Гистология кожи: нормальное число меланоцитов; снижение числа, размера и меланизации меланосом

ПРОЕКТ

		кожа Околоногтевые фибромы Седые пучки волос		Гамартомы радужной оболочки глаза	в меланоцитах МРТ - субэпидимальные глиальные узлы, корковые и субкорковые туберкулы, КТМ - кальцификаты
Витилиго	Предположительно аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью	Четко ограниченные участки депигментации, усиливающиеся к периферии на фоне нормальной кожи, расположенные симметрично на руках, лице, шее, туловище, кожных складках.	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Неvus анемический	-	Единичные или множественные сгруппированные бледные округлые пятна, с четкими границами Чаще локализируются на спине, лице Не краснеют при надавливании и нагревании, не белеют на холоде,	Не типичны	Не типичны	-

ПРОЕКТ

		не потеют			
Ваарденбург синдром	Аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрант-ностью и варьирующей экспрессивностью. Ген картирован на хромосоме 2g37)	Бесцветная прядь волос надо лбом. Участки депигментации на коже и глазном дне. Сросшиеся брови.	Нейросенсорная глухота Гетерохромия радужек Телекант	Небольшие скелетные деформации Пороки сердца	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Пегость (Piebaldism)	Аутосомно-доминантный тип наследования	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.	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Гипомеланоз Ито	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	Гипопигментация кожи туловища, конечностей и головы в виде пятен и полос неправильной формы с неровными границами или в виде точек и брызг,	Снижение интеллекта Резистентные судорожные приступы на первом году жизни Аутизм Гемигипертр	Непостоянно: кифоско-лиоз, гипогенитализм, врожденные пороки сердца	Гистология кожи: снижено число меланосом Нейрорадиологическая картина: гемимегало

ПРОЕКТ

		вариабельного размера. Возможны единичные пигментные пятна цвета “кофе с молоком” Алопеция, ломкость и изменение цвета волос	офия Макроцефалия		энцефалия
Синдром Vogt-Koyanagi-Harada	-	Седые пряди волос Витилиго Алопеция	Дисакузия Мозговые симптомы Хронический двусторонний увеит	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Nevus depigmentosus	-	Бледные пятна причудливого рисунка или в виде тонких полосок	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: снижено число меланосом (размер и меланизация - норма)
Синдром Луи-Бар	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген картирован на хромосоме 11q22-g23)	Телеангиоэктазии Участки депигментации Пигментные пятна Склеродермия	Атаксия Дрожание головы и туловища Интенционный тремор Хореоатетоз Нистагм Косоглазие Гипотония	Хронические респираторные инфекции Отставание в росте Риск злокачественных новообразований	Отсутствие сывороточных иммуноглобулинов (IgA, реже - IgG и IgE)

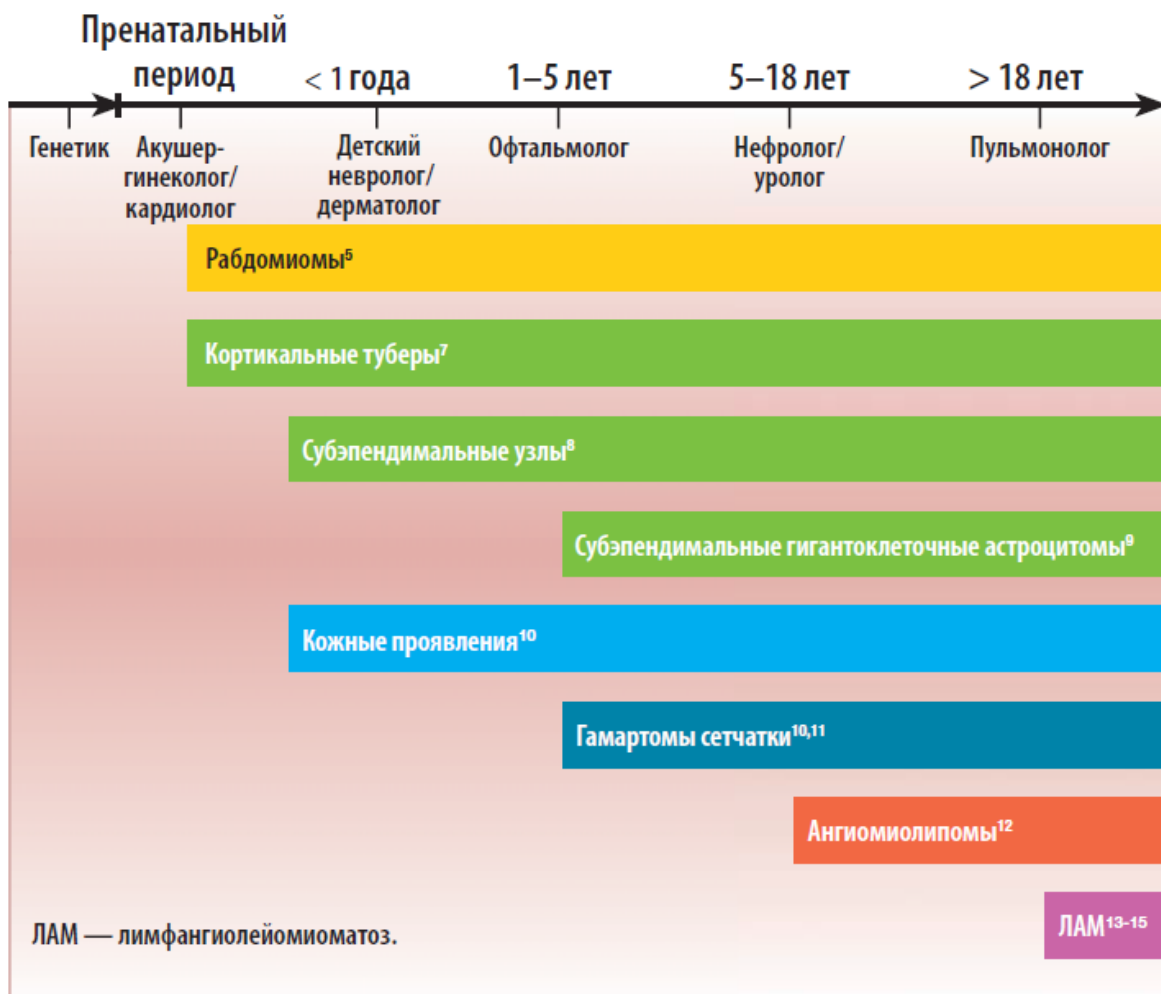
ПРОЕКТ

			мышц Гипорефлексия Дизартрия		
Синдром Гольца	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола	Обширные сетчатые или линейные участки истончения кожи с выпячиванием жировой клетчатки Полное отсутствие кожи на некоторых участках тела Пигментные или депигментированные полосы Телеангиоэктазии Папилломы	Умственная отсталость Аномалии глаз	Дефекты скелета Дефекты зубов Пороки сердца, почек и мочеточников Паховая и пупочная грыжи	-
Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента синдром)	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола. Ген картирован на хромосоме Xp11 и Xq28.	Эритематозно-везикулезная сыпь, расположенная линейно на сгибательных поверхностях конечностей и боковых поверхностях туловища. Бородавчатая сыпь Участки атрофии кожи и депигментации Алопеция	- Судорожный синдром Спастические параличи Умственная отсталость Аномалии зрения Нистагм Spina bifida	Врожденный вывих бедра Косолапость Дефекты зубов (коническая форма)	Гистология кожи: интраэпидермальные пузыри с эозинофильными клетками

ПРОЕКТ

Синдром Олье	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	Редко - пигментные пятна или участки депигментации.	Не типичны	Асимметрично е укорочение и де-формация конечностей Редко - опухоли костей с малигнизацией в зрелом возрасте	На рентгенограммах выявляются ограниченные очаги овального или веерообразного просветления в метафизах длинных трубчатых костей
---------------------	---	---	------------	---	---

Важно отметить, что при подозрении на ТС пациент должны быть обследован у различных специалистов для исключения /подтверждения патологии различных внутренних органов (см. Рис.2 «Мультидисциплинарная команда ТС»).



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

В Российской Федерации этот метод профилактики не получил еще должного распространения. В настоящий момент мы можем профилактировать развитие жизнеугрожающих осложнений со стороны ЦНС и почек (см. раздел лечение).

ПРОЕКТ

Существуют зарубежные исследования IV уровня доказательности (Jóźwiak S. и соавт., 2011; Cusmai R. и соавт., 2011), свидетельствующие о том, что назначение антиэпилептической терапии пациентам первого года жизни еще не страдающим эпилепсией, но уже имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, приводит к тому, что эпилепсия не развивается и дети в дальнейшем не страдают умственной отсталостью.

Х. ТЕРАПИЯ

Этиологическое лечение при ТС отсутствует. До 2012 года лечение носило симптоматический характер. В 2012 году был зарегистрирован препарат эверолимус (торговое название Афинитор), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути m-TOR) и уменьшает рост опухолей в центральной нервной системе и в почках (I уровень доказательности - Franz D.N. и соавт., 2012; Franz D.N. и соавт., 2013; Bissler J.J. и соавт., 2012). Препарат **эверолимус** в форме таблеток включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) (*Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011*).

Имеются отдельные работы, что он также уменьшает число эпилептических приступов (IV уровень доказательности - Krueger D.A. и соавт., 2010), и снижает степень выраженности ангиофибром лица (I уровень доказательности - Franz D.N. и соавт., 2012; Bissler J.J. и соавт., 2012).

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

1. Лечение субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА).

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

Обоснованием для более раннего хирургического удаления опухоли, являются:

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

ПРОЕКТ

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

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

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

Показаниями к хирургическому лечению СЭГА являются:

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.

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

Повторный рост опухоли возможен, если опухоль была удалена не полностью (особое расположение или большой размер). При низком риске осложнений, операцию можно провести повторно (Moavero R. и соавт., 2011; Jozwiak S. и соавт., 2013).

Послеоперационных осложнений меньше и реже возобновляется рост СЭГА, если:

- возраст ребенка 11 лет и меньше;
- диаметр опухоли менее 3 см;

ПРОЕКТ

- если операция проведена до появления очаговой неврологической симптоматики.

В том случае, если нейрохирургическое лечение СЭГА невозможно или сопряжено с большим риском, пациентам назначается эверолимус (уровень доказательности I-Krueger D.A. и соавт., 2010; R.Moavero et al., Childs Nerv Syst (2011) 27:1203-1210; Moavero R. и соавт., 2011; Jozwiak S. и соавт., 2013).

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy), назначение эверолимуса при СЭГА показано **пациентам старше 3-х лет, 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.

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

Афинитор 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 Афинитора следует запивать стаканом воды. Не следует разжевывать или разламывать их. Если пациенты не в состоянии проглотить таблетки Афинитора, диспергируемую таблетку следует полностью растворить в стакане воды (содержащем приблизительно 30 миллилитров), осторожно перемешивая, а сразу же после этого – выпить. После чего стакан необходимо наполнить таким же объемом воды, вновь размешав и выпив содержимое, что позволит гарантированно принять нужную дозу целиком (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Афинитор). В исследовании EXIST-

ПРОЕКТ

1 средняя терапевтическая дозы составила 5,9 мг в сутки (Franz D.N. и соавт., 2013). Ниже приведены рекомендуемые стартовые дозы препарата в зависимости от площади поверхности тела: Рис.3.

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

– АФИНИТОР выпускается в таблетках по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг



Расчет площади поверхности тела проводят по формуле (Руководство по Химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой. – 3 изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. С.485):

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

Во время терапии эверолимусом рекомендуется регулярно оценивать концентрацию препарата в крови: примерно через две недели после начала терапии и далее по необходимости.

При развитии нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы или перерыв в лечении. Ниже приведены нежелательные явления, которые встречаются на терапии эверолимусом (Franz D.N. и соавт., 2013).

- Частота более 10% - стоматиты, изменения лабораторных показателей (1 или 2 степени тяжести). Наиболее частые изменения лабораторных показателей - снижение фосфатов, фибриногена, лимфоцитов и нейтрофилов, повышение сывороточной щелочной фосфатазы, калия, АСТ и АЛТ.
- Частота 5% - инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, нейтропения, гиперхолестеринемия, кашель, сыпь, утомляемость, раздражительность, повышение температуры тела, повышение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови, снижение числа нейтрофилов;
- Частота реже 5% - аменорея, нерегулярные менструации, меноррагия, вагинальные кровотечения, анемия, агрессивность, нарушение сна, судороги, носовые кровотечения, пневмониты, нарушение походки, повышение уровня триглицеридов

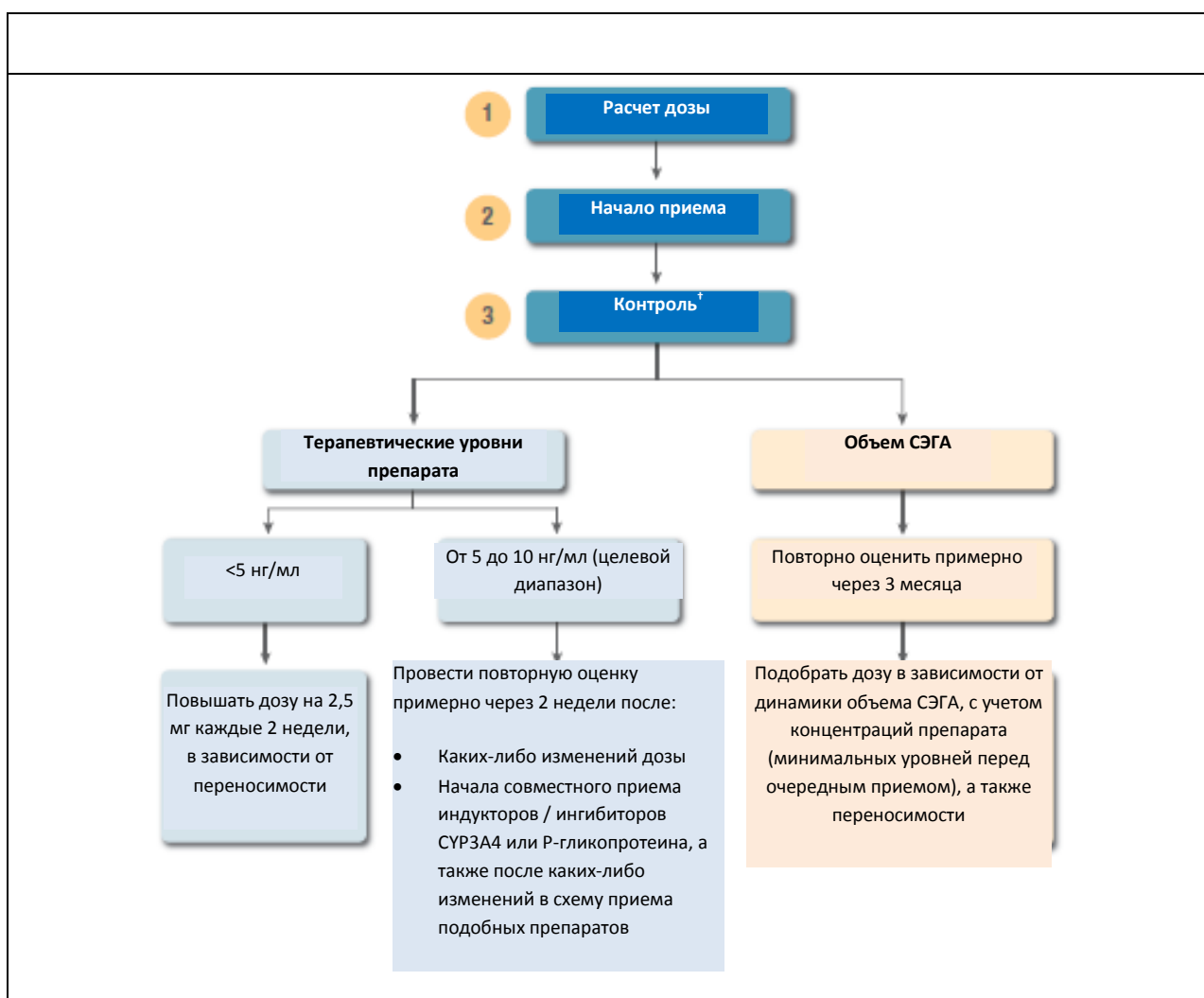
ПРОЕКТ

в крови. Большинство нарушений лабораторных показателей - 1 или 2 степени тяжести.

Также встречаются изменения лабораторных показателей, но они, как правило, легкой степени и заключаются в подъеме трансаминаз, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипернатриемии (Kueger D.A. и соавт., 2010). Поэтому рекомендуется мониторировать биохимические показатели не реже чем каждые 2-4 недели, или чаще по показаниям.

В таблице 4 просуммированы рекомендации по назначению Афинитора.

Таблица 4.



Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии эверолимусом являются стоматиты, то чрезвычайно важны меры по профилактики данного осложнения:

ПРОЕКТ

- необходимо регулярно осматривать полость рта на предмет появления каких-либо изменений: трещины, язвы, припухлости.
- при появлении каких-либо изменений, немедленно сообщить об этом своему врачу.
- не принимать горячую и холодную пищу. **Пища должна быть теплой и механически щадящей!**
- избегать травмирования десен зубной щеткой.
- избегать употребления свежих фруктов, овощей и соков, 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.
- гигиена полости рта: после каждого приема пищи полоскать рот: водой, можно слабосоленой, или очень слабым настоем чая (без сахара).

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

В таблицах 5,6 и 7 приведены рекомендации по лечению нежелательных явлений в зависимости от тяжести их проявления.

Таблица 5. Рекомендации при развитии стоматита, возникшего на фоне приема эверолимуса.

Степень тяжести	Симптомы	Лечение	Изменение дозы
1-Легкая	Минимальные (нормальная еда)	1. Полоскание обычной водой или 0,9% р-ром соли 2. Избегать растворов содержащих алкоголь, перекись водорода, иод	Не требуется
2-Средняя	Есть симптомы, но пациент может есть пищу	1. Местные анальгетики 2. Местные кортикостероиды 3. Избегать растворов содержащих алкоголь, перекись водорода, иод	Прервать прием до перехода в легкую степень, затем возобновить прежнюю дозу
3-Тяжелая	Есть симптомы и пациент не в состоянии есть и пить	Избегать растворов содержащих алкоголь, перекись водорода, йод	1.Прервать прием до перехода в легкую степень, затем возобновить прежнюю дозу 2. Если этого не произойдет в течение 4-х недель – полная отмена
4-Инвалидизирующая	Тяжелые проявления	То же самое	Прервать терапию

Таблица 6. Рекомендации при развитии инфекции на фоне приема эверолимуса.

Степень тяжести	Изменение дозы препарата
1- Легкая	Доза не меняется
2- Средней тяжести	Перерыв в приеме препарата до исчезновения инфекции или до снижения степени ее тяжести, затем возвращение к прежней дозе Если перерыв в приеме препарата составил 6 недель, рекомендована отмена препарата
3- Тяжелая	Перерыв в приеме препарата до исчезновения инфекции или до снижения степени ее тяжести, затем возвращение к более низкой дозе Если перерыв в приеме препарата составил 6 недель, рекомендована отмена препарата
4-Жизнеугрожающая	Отмена препарата

Таблица 7. Рекомендации при развитии неинфекционного пневмонита.

Степень тяжести	Рекомендации	Изменение дозы
1 - Легкая	Вмешательство не нужно Продолжать эверолимус	Доза не меняется
2 – 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
3 - Тяжелая	Кортикостероиды, если исключена инфекционная природа	Прекращение терапии и ее возобновление в меньшей дозе, если степень тяжести соответствует легкой
4- Жизнеугрожающая	Использование антибиотиков или кортикостероидов по	Прекращение терапии навсегда

ПРОЕКТ

	показаниям	
--	------------	--

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

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

2. Лечение эпилепсии у пациентов с ТС проводится по общим правилам лечения эпилепсии (см. протокол диагностики и лечения эпилепсии). При почечной патологии следует избегать назначения топирамата в связи с побочным эффектом в виде камнеобразования в почках. Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных ТС с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно. При неэффективности монотерапии, пациентов рекомендуется переводить на комбинированную терапию антиэпилептическими препаратами с потенциально синергичными механизмами действия.

Следует обратить внимание, на особую чувствительность пациентов с инфантильными спазмами, возникшими на фоне ТС, к вигабатрину. Вигабатрин¹ – противосудорожный препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей. В соответствии с международными рекомендациями (Wheless J.W. и соавт., 2004; Lux A.L. и соавт., 2004; Pellock J.M. и соавт., 2010). Вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при ТС (Уровень доказательности I(A) - Riikonen R.S., 2009; Camposano S.E. и соавт, 2008; Krueger D.A., Franz D.N., 2008). Лечение инфантильных спазмов вигабатрином эффективно у 95% детей с ТС. Ранняя терапия фокальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) вигабатрином предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей (уровень доказательности IV - Jóźwiak S. и соавт., 2001; Cusmai R. и соавт., 2011). Все, что касается оптимальных доз вигабатрина и продолжительности лечения имеет невысокий уровень доказательности (уровень доказательности III- IV - Pellock J.M. и соавт., 2010) .

¹ Вигабатрин не зарегистрирован в РФ.

ПРОЕКТ

Схема терапии инфантильных спазмов вигабатрином (Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K., 2003) приведена ниже (прием препарата через каждые 12 часов).

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.

Минимальная продолжительность лечения эффективной дозой – 4 месяца (непрерывное лечение в течение 1 года не приводит к развитию концентрического сужения полей зрения). При отсутствии эффекта через 2 недели при максимальной дозе, рекомендуется перевод пациента на гормональную терапию.

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 в начале приема вигабатрина у 5-10% пациентов и приводят к отмене препарата только у 0,1% детей. Крайне редко встречаются легкий тремор конечностей, повышенная сонливость и более продолжительный сон, легкая заторможенность, затруднение глотания и запоры. При появлении нежелательных явлений, рекомендуется снижение начальной дозы вигабатрина с последующим более медленным увеличением дозы.

Риск развития дефектов полей зрения у детей первого года жизни низкий (Corpora G. и соавт., 1997; Riikonen R.S., 2009). 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. Отмечено, что восстановление функции зрения у детей более полное, чем у взрослых.

Для отслеживания возможных осложнений, во время приема вигабатрина рекомендуется 1 раз в 6 месяцев проводить контрольные исследования: электроретинографию.

Вторая очередь выбора для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе принадлежит гормональным препаратам - кортикостероидам. Оптимальным препаратом считается адренокортикотропный гормон - АКТГ (Pellock J.M. и соавт., 2010), в России не зарегистрирован, ранее применялся его синтетический аналог - Синактен Депо. Возможные нежелательные явления этих препаратов: артериальная гипертензия

ПРОЕКТ

(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 периоде. Если в начальном периоде терапии ответа на лечение не было, доза кортикостероидов снижается быстро. Оптимальная длительность терапии и темпа снижения дозы гормонов для этой категории больных в настоящий момент времени не установлена, однако продолжительность терапии не должна превышать 3-х месяцев. Кортикостероиды следует с осторожностью применять у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей.

При недостаточной эффективности монотерапии инфантильных спазмов вигабатрином, вторым препаратом могут вводиться вальпроаты или топирамат (Pellock J.M. и соавт., 2010). Бензодиазепины, такие как нитразепам или клоназепам, могут быть эффективными в случае комбинированной терапии, или вводиться в терапию, как препараты «отчаяния».

Треть больных ТС страдают эпилепсией, резистентной к противосудорожным препаратам (Jansen F.E. и соавт., 2007; Curatolo P., Moavero R., 2010; Ibrahim G.M. и соавт., 2012; Curatolo P. и соавт., 2012). Нейрохирургическое лечение, стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета могут оказать помощь этим больным в улучшении качества их жизни.

В большинстве случаев резистентных к противосудорожной терапии эпилепсий при ТС, выявляется несколько очагов эпилептической активности, в основе которых находится эпилептогенный тубер. Благодаря современным методам диагностики (магнитоэнцефалография, видео-ЭЭГ мониторинг, магнитный резонанс и позитронно-эмиссионная томография и др.), стало возможно выявить «доминирующий» эпилептический очаг и «ответственный» за него тубер (или зону корковой дисплазии), который подлежит удалению. После удаления «доминирующего» эпилептогенного тубера приступы отсутствуют или снижается частота приступов более, чем на 50%, у 2/3 больных ТС. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при туберозном склерозе, могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения (уровень доказательности II а - Weiner H.L. соавт., 2006; Jansen F.E. и соавт.,

2007; Madhavan D. и соавт., 2007; Hallet L. и соавт., 2011; Evans L.T. соавт, 2012; Fallah A. и соавт., 2013).

При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению, целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва (уровень доказательности IIIb - Major P. и соавт., 2008) или кетогенной диеты (уровень доказательности IIb – Kossoff E.H. и соавт., 2009).

3. Коррекция нарушений обучения и поведения.

Рекомендуются проведение регулярных занятий с дефектологом и психологом, посещение дошкольных учреждений комбинированного или компенсирующего типа (уровень доказательности IIIb - de Vries P.J., 2010; Hallet L. и соавт., 2011; Крапивкин А.И. и Дорофеева М.Ю., 2012).

Доказанных данных об эффективности ноотропной терапии для *коррекции нарушений обучения* у детей с туберозным склерозом, полученных на основании клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, не существует.

В литературе представлены немногочисленные сведения об эффективности применения энерготропной терапии для коррекции *нарушений обучения* и поведения у детей и подростков, страдающих туберозным склерозом (уровень доказательности IIIb - Белоусова Е.Д. и соавт., 2003; Дорофеева М.Ю. и Пивоварова А.М., 2006; Крапивкин А.И. и Дорофеева М.Ю., 2012). Для коррекции, выявленных *нарушений биоэнергетического обмена* у детей с туберозным склерозом рекомендуется использовать комплекс метаболических препаратов, влияющих на отдельные звенья энергетического обмена. Комплекс должен включать следующие курсы необходимых препаратов: L-карнитин (в дозе 20-50 мг/кг/сутки), коэнзим Q₁₀ (30-60 мг/кг/сутки) и янтавит (10 мг/кг/сутки) в течение двух месяцев (Белоусова Е.Д. и соавт., 2003).

Клинические признаки оценки эффективности лечения: улучшение общего самочувствия, внимания, памяти, эмоционального фона, школьной успеваемости, показателей психического развития.

Биохимические критерии эффективности лечения: нормализация уровней молочной и пировиноградной кислот в крови, улучшение показателей перекисного окисления липидов, нормализация показателей ферментного статуса лимфоцитов.

Для *коррекции симптомов дефицита внимания и гиперактивности* у детей с ТС рекомендовано применение Страттеры (Атомоксетина) в поддерживающей дозе 1-1,4 мг

ПРОЕКТ

на кг веса в сутки утром натошак или во время еды – длительно (при туберозном склерозе: уровень доказательности IV– de Vries P.J и соавт., 2009; de Vries P.J., 2010). Начальная доза – 0,5 мг/на кг веса, максимальная доза – 1, 8 мг/ на кг веса.

В последние годы для нормализации сна применяется мелатонин (Мелаксен), который у больных ТС зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат, который не вступает во взаимодействие с другими препаратами (уровень доказательности IIb – Asato M.R , Hardan A.Y., 2004). Рекомендуется принимать препарат за 1 час до сна, в начальной дозе 1,5-3 мг. У больных с ТС возможно постепенное увеличение дозы до 12 мг. Клинический эффект обычно виден через несколько дней с момента начала приема препарата. Мелатонин может применяться в течение длительного времени, но иногда требуется корректировка дозы.

4. Лечение патологии почек. Для лечения ангиомиолипомы почки, ассоциированной с ТС, не требующей немедленного хирургического вмешательства, к применению рекомендован патогенетический препарат Афинитор (эверолимус)² с уровнем доказательности 1 (Bissler J.J. соавт., 2013).

Консервативное симптоматическое лечение заключается в постоянном приеме гипотензивных средств (препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина), посиндромной терапии хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем - хроническом гемодиализе и трансплантации почки.

В настоящее время приоритетными являются менее инвазивные органосохраняющие методы, хирургическая тактика с выжидательной меняется на упреждающую: применяются селективная артериальная эмболизация, выполняемая при ангиографии, радиочастотная или криодеструкция АМЛ. Эти методы имеют меньший риск осложнений, максимально сохраняют функционирующую паренхиму и дают возможность предотвратить кровотечение из сосудов АМЛ. Селективная эмболизация может снять риск кровотечения, способствует уменьшению размеров АМЛ, ее склерозированию и в дальнейшем, при необходимости, более легкому ее оперативному удалению. Недостаток селективной артериальной эмболизации состоит в возникновении большого объема некротических масс, Открытая операция применяется в тех случаях, когда другие менее инвазивные методы не могут быть использованы: при остром массивом кровотечении, неконтролируемой артериальной гипертензии, связанной с

² Зарегистрирован для лечения взрослых больных с АМЛ, ассоциированной с ТС, при отсутствии показаний к срочному оперативному вмешательству. У детей показан при сочетании АМЛ и СЭГА, ассоциированных с ТС.

ПРОЕКТ

нефункционирующей почкой. При наличии в почках АМЛ с диаметром 4 см более, рекомендуется проведение МРТ исследования каждые 6 месяцев, и УЗИ - каждые 3 месяца для исключения дальнейшего роста опухоли и развития осложнений.

5. Лечение рабдомиом. Рабдомиомы в раннем периоде жизни могут сопровождаться симптоматичными аритмиями, наиболее тяжело протекающими в этом возрасте в силу возрастной физиологии сердца: желудочковой тахикардией, суправентрикулярной тахикардией и синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром WPW). Эти неотложные состояния требуют серьезной медикаментозной коррекции (назначения антиаритмических препаратов) в соответствии с протоколом ведения больных с этой патологией. В лечении застойной сердечной недостаточности применяют наряду с классическим подходом (дигоксин, мочегонные препараты) бета-адреноблокаторы, улучшающие расслабление миокарда на фоне урежения ритма и удлинения диастолы. Так как эти симптомы обычно подвергаются обратному развитию на фоне прогнозируемого регресса опухоли, 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 коррекции.

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.

4. Лечение ангиофибром лица рекомендуется начинать в подростковом возрасте методом лазеротерапии.

XI. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ

1.1 Алгоритм действий при подозрении на туберозный склероз

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

1) Полный осмотр кожных покровов - необходим для выявления кожных признаков заболевания и дальнейшего динамического наблюдения за ними. Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Однако в отдельных случаях заметить их невозможно. При подозрении на ТС для визуализации

ПРОЕКТ

гипопигментных пятен рекомендуется применение лампы Вуда, 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.

2) МРТ головного мозга – позволяет выявить туберы, СЭГА, субэпендимальные узлы и нарушения в белом веществе головного мозга. При подозрении на кальцификацию туберов проводится КТ головного мозга.

3) ЭЭГ - обязательно проводится при наличии эпилептических судорог у пациента или при пренатальном выявлении рабдомиом сердца у новорожденных с целью не пропустить эпилептическую активность; по показаниям проводится мониторинг ЭЭГ сна. При дебюте эпилепсии в возрасте до 1 года рекомендуется проводить ЭЭГ-видеомониторинг.

4) УЗИ органов брюшной полости и почек – для исключения ангиомиолипом и поликистоза почек, а также гамартом печени и поджелудочной железы. В сомнительных случаях - МРТ почек;

5) ЭКГ и Эхо-КГ - для обнаружения рабдомиом сердца и нарушений ритма сердца, обусловленных их наличием;

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

7) Молекулярная диагностика - генетическое тестирование позволяет определить конкретную мутацию, которая привела к развитию болезни, что помогает определить прогноз течения болезни и риск развития возможных осложнений ТС. ДНК-исследование подтверждает диагноз «туберозного склероза» у пациента и его родителей и позволяет определить спорадический или наследственный характер заболевания. Определенная патологическая мутация идентифицируется у 80-85% пациентов. В 15-20% всех случаев характерные мутации могут не выявляться даже при несомненном диагнозе ТС (табл.1 и 2).

Таблица 1. Гены туберозного склероза: общие сведения и спектр мутаций

Характеристика	TSC1	TSC2
Место на хромосоме	9q34	16p13.3
Размер гена	55 kb	44 kb
Количество экзонов	23 (21 кодирующий)	42 (41 кодирующий)
Размер транскрипта	8,6 kb (4,5 kb 3' UTR)	5,4 kb

ПРОЕКТ

Белок	Гамартин	Туберин
Размер белка	1164 аминокислоты (130 kD)	1870 аминокислот (180 kD)
Частота выявляемости мутаций	12-19%	65-70%
Расположение мутаций	По всему гену. Некоторые группами, но «горячих точек» нет.	По всему гену. Некоторые группами, но «горячих точек» нет.
Тип мутаций	Инактивирующая мутация. Почти все нонсенс-мутации со сдвигом рамки считывания. Мутации сайта сплайсинга. Несколько повторных мутаций.	Инактивирующие мутации всех типов, включая большие миссенс-мутации. Делеции и внутри рамки считывания, при наличии перестройки соседнего PKD1 гена. Несколько повторных мутаций.

Таблица 2. Состояние проблемы ДНК-диагностики туберозного склероза.

Ген	% ТС, обусловленный мутациями в этом гене ¹	Метод тестирования	Частота мутаций в гене	
			Семейные случаи	Спорадические случаи
TSC1	~19%	Секвенирование Поиск делеций /дупликаций ²	~30% 0	~15% ~0.5%
TSC2	~60%	Секвенирование Поиск делеций /дупликаций	50% ~0.5%	~60%-70% ~5%

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

Если характерные мутации не обнаружены, а клинических проявлений недостаточно для «несомненного» диагноза туберозного склероза, показано ежегодное динамическое наблюдение за возможным появлением симптомов в дальнейшем (многие из них имеют возраст зависимый характер). В то же время необходимо отметить, что

ПРОЕКТ

отсутствие мутации в генах TSC1 и TSC2 по результатам мутационного анализа не исключают наличие ТС.

Пренатальная диагностика ТС:

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

Если мутация гена TSC у больного родителя известна, в первом триместре аспирация ворсин хориона с последующим молекулярно-генетическим исследованием представляется неплохой альтернативой. Если это не представляется возможным, ЭхоКГ сердца плода и обнаружение рабдомиом может уточнить поражение плода, но нормальные показания этого исследования не исключают диагноз. Сверхскоростная МРТ может обнаружить патологию в головном мозге плода ранее 21 недели гестации, но недостаточность изучения обуславливается чувствительностью и специфичностью этого диагностического подхода.

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

1.2 Алгоритм действий при подтвержденном диагнозе туберозного склероза

1. Пожизненное наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов (медицинский генетик, невролог, нефролог, уролог, онколог, пульмонолог, кардиолог, логопед, офтальмолог, дефектолог, психолог, психиатр, нейрохирург, дерматолог) с особым вниманием к жизнеугрожающим осложнениям ТС (прогрессирующая гидроцефалия, эпилептический статус, почечная недостаточность и кровотечения в почки, дыхательная недостаточность). Список необходимых специалистов может меняться в зависимости от выявленных симптомов. Так, появление желудочно-кишечных симптомов требует консультации гастроэнтеролога и т.д.

ПРОЕКТ

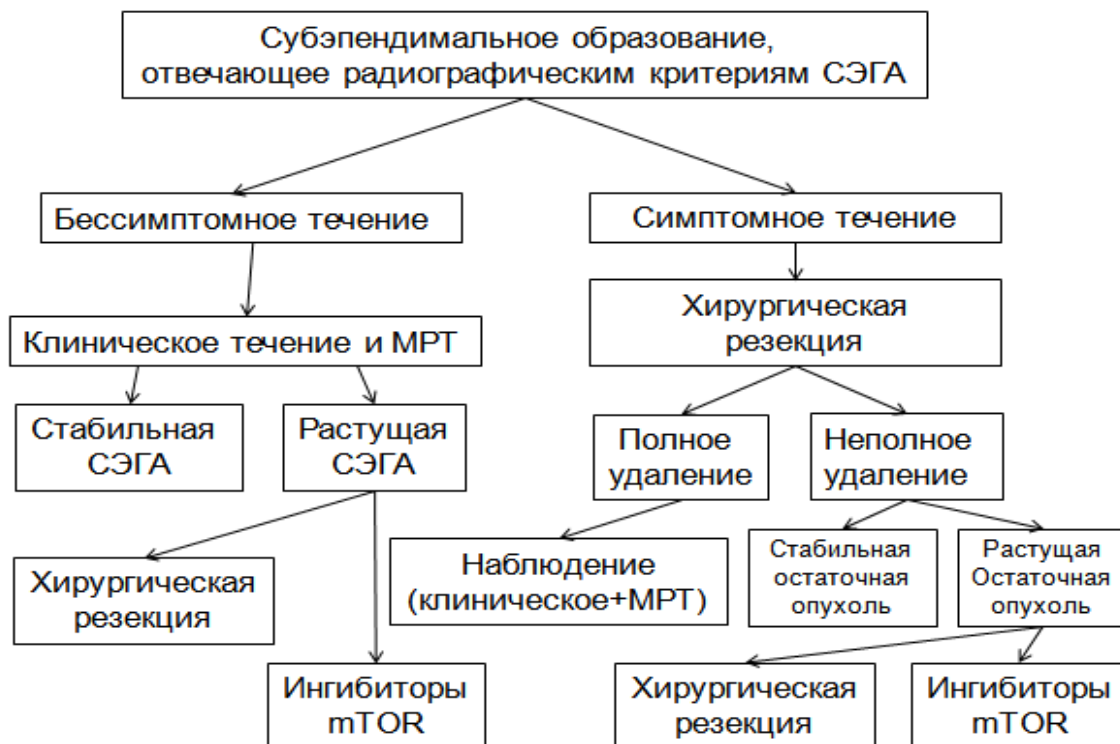
2. Осмотр и обследование (в том числе молекулярно-генетическое) ближайших родственников (родителей и сибсов).

3. МРТ головного мозга в динамике – 1 раз в 2-3 года, если нет признаков СЭГА; при наличии СЭГА проведение МРТ рекомендуется 1 раз в год; при зафиксированном росте опухоли – 1 раз в 6 месяцев. При выявлении СЭГА, МРТ исследование проводится с введением контрастного вещества. Требования к проведению МРТ-исследования: мощность магнитного поля - 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 – консультация нейрохирурга и решение вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства. При невозможности проведения нейрохирургического вмешательства при прогрессировании СЭГА - назначение эверолимуса.

Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса представлен на рис.4.

Рис.4. Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса у пациентов с СЭГА, обусловленных туберозным склерозом (Moavero R. соавт., 2011; Beaumont T.L.и соавт., 2012; Jozwiak S., и соавт., 2013).



4. До 5-летнего возраста пациента показано проведение УЗИ почек 1 раз в год. Далее, при отсутствии патологии в почках, УЗИ проводятся каждые 2 года, а при выявлении ангиомиолипом или кист - 1 раз в год. В международной практике УЗИ часто заменяется на МРТ почек (1 раз в 1-2 года). При быстром росте множественных АМЛ и поликистозе – необходим контроль функции почек, измерение АД. При выявлении артериальной гипертензии рекомендован постоянный прием гипотензивных средств, посиндромная терапия хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем - хронический гемодиализ и трансплантации почки. При риске развития почечного кровотечения – эмболизация сосудов наиболее крупной ангиомиолипомы. При множественных ангиомиолипомах и прогрессировании процесса (нарастание объема ангиомиолипом, увеличение их числа – назначение эверолимуса (I уровень доказательности).

5. У детей с проявлениями ТС в раннем детстве - оценка познавательных функций и поведения (в 1 год, 2 года, в дошкольном возрасте, в 9-12 лет, в 13-16 лет, и во взрослом возрасте). После подтверждения диагноза «туберозный склероз» в детском возрасте обязателен постоянный контроль за нейропсихологическим и интеллектуальным развитием ребенка. При выявлении речевых нарушений, нарушений поведения (синдром дефицита внимания и гиперактивности), аутизма и умственной отсталости показана

ПРОЕКТ

реабилитация у специалистов, соответствующих профилю выявленных нарушений (логопед, психиатр и т.д.).

6. При развитии эпилепсии в любом возрасте – адекватная антиэпилептическая терапия, согласно международным стандартам. При резистентном течении эпилепсии существует возможность резекции тубера, имплантации стимулятора блуждающего нерва и кетогенной диеты (III и II уровни доказательности). При развитии инфантильных спазмов препаратом первой очереди выбора по жизненным показаниям является вигабатрин (I уровень доказательности). У ребенка первого года жизни с симптомами туберозного склероза, но не страдающего эпилепсией, желательно частое проведение ЭЭГ (1 раз в 1-2 месяца) для возможного профилактического назначения антиэпилептической терапии (IV уровень доказательности).

7. Частоту повторных Эхо-ЭС и ЭКГ определяет кардиолог (Рис.5).

Рис.5. 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)	
<i>Бессимптомная рабдомиома:</i> ЭКГ - 1 раз в год Эхо-КГ - по показаниям Эхо-КГ в 7 и 12-13лет	<i>Симптомная рабдомиома:</i> ЭКГ - 1 раз в год Эхо-КГ - 1 раз в год Холтеровское мониторирование - 1 раз в год

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

8. В присутствии симптомов дыхательных нарушений для исключения ЛАМ (лимфангиолейомиоматоза легких), показано проведение КТ высокого разрешения (КТВР). У взрослых пациентов в диагностике также используется биопсия легких и экстрапульмональных лимфатических узлов. Специфического лечения не существует. Есть отдельные клинические наблюдения (IV уровень доказательности – Sampson J.R.,

ПРОЕКТ

2009; Bissler J.J. и соавт., 2013), свидетельствующие об эффективности применения эверолимуса у данной категории пациентов.

XII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Asato M.R , Hardan A.Y. Neuropsychiatric Problems in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*. 2004; 19 (4):241-249.55

Beaumont T.L.et al.Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28: 963-968.

Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E., Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.

Camposano S.E. et al. Vigabatrin in the treatment of Childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1186-1191.

Coppola G. et al. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain& Dev*. 1997; 19:459-463.

Curatolo P. et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012; 16: 582-586.

Curatolo P., Moavero R. Can we change the course of epilepsy in tuberous sclerosis complex? *Epilepsia* 2012; 51: 1330-1331.

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 Dec;22(4):735-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037.

de Vries P.J et al. Neuropsychological Attention Deficits in Tuberous sclerosis Complex (TSC). *American Journal of Medical Genetics*. 2009; 149A:387-395

de Vries P.J. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 275-282). e53565.

Evans L.T. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurgical Focus* 2012; 32, E5.32, E5.

Fallah A. et al. Predictors of Seizure Outcomes in Children with Tuberous Sclerosis Complex and Intractable Epilepsy Undergoing Resective Epilepsy Surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013; 8 (2):

Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a

multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):125-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9. Epub 2012 Nov 14.

Hallet L. et al. Burden of Disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Current medical research & Opinion*. 2011; 27 (8): 1571-1583.

Ibrahim G.M. et al. Changing Global Trends in Seizure Outcome Following Resective Surgery for Tuberous Sclerosis in Children with Medically Intractable Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; Article ID 135364, 5 pages.

Jansen F.E. et al. Epilepsy Surgery in Tuberous Sclerosis: a Systematic Review. *Epilepsia*. 2007; 48 (8): 1477-1484.

Jozwiak S. et al. Management of subependimal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013 (article in press): 1-5

Jóźwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al, Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Sep;15(5):424-31. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010. Epub 2011 Apr 19.

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.

Krueger D.A., Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801–11.

Krueger D.A., Franz D.N. Current management of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Drugs*, 2008; 10 (5):299-313.

Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004; V. 45(11); P. 1416-28.

Madhavan D. et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1625-8.

Major P., Thiele E.A. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *EpilepsyBeh.*2008; 13:357-360.

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.

Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K. The management of Tuberous sclerosis. *Current Paediatrics*. 2003; 13:365-370.

Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010; V.51(10); P.2175-89.

Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European Journal of Paediatric Neurology*, V.13 (2009), 1-6.

Sampson J.R. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem.Soc.Trans.* 2009; 37 (Pt1): 259-264.

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.

Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.*; 2007; V.9 (4); P. 353-412.

Jozwiak S., Nabbout R., Curatolo P. Diagnostic and treatment of SEGA associated with TSC: clinical recommendations. *European Journal of pediatric neurology*.2013; 1-5

Krueger D. Et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80;574.

Franz d., Belousova E. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with TSC (EXIST-1): a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125-32.

Белуcова Е.Д. и соавт., 2004. Патент РФ на изобретение «Способ лечения познавательных нарушений у детей с туберозным склерозом путем коррекции митохондриальной недостаточности» (N2004112461).

Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей (Опыт использования препарата Элькар). Медпрактика – М. Москва, 2006. стр. 64 – 66.

Крапивкин А.И., Дорофеева М.Ю. Нарушения умственного развития и поведения. В книге: «Туберозный склероз под ред. М.Ю.Дорофеевой. М.:«Практическая Медицина», 2012; стр.108-125.

Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Шаповалова Е.А., и соавт. Туберозный склероз (болезнь Берневилля-Прингла): учебное пособие для системы последилового образования

