

## Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом

М.В. Полянская, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев, А.А. Демушкина, Г.Ш. Хондкарян,  
Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

## Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis

M.V. Polyanskaya, I.G. Vasilyev, V.A. Chadaev, A.A. Demushkina, G.Sh. Khondkaryan,  
N.N. Zavadenko, A.A. Alikhanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Туберозный склероз — один из генетически детерминированных нейрокожных синдромов, основным клиническим проявлением которого является фокальная эпилепсия, в большинстве случаев резистентная к медикаментозной терапии. Хирургическая тактика лечения долгое время не рассматривалась применительно к туберозному склерозу в связи с мультифокальностью поражения головного мозга. Однако новые инструментальные методы позволили выделить туберы — «водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, следовательно, могут являться мишенью для хирургического удаления. Представлен клинический случай лечения фармакорезистентной эпилепсии у девушки 17 лет с туберозным склерозом, сохранным психоневрологическим и когнитивным статусом, у которой удалось добиться полного регресса приступов после хирургического удаления одного из туберов. При помощи мультимодального комплекса обследований, включавшего магнитно-резонансную томографию высокого разрешения и инвазивный электроэнцефалографический мониторинг, среди множественных кортикальных туберов удалось выявить тубер-«индуктор», сопряженный с зоной эпилептической инициации. Данный участок коры головного мозга был подвергнут хирургической резекции. За весь период после операции (16 мес) не было отмечено ни одного приступа, противосудочные препараты отменены, улучшились когнитивные процессы, память. Таким образом, более чем у 50% пациентов с туберозным склерозом и фармакорезистентной эпилепсией может быть эффективной активная хирургическая тактика. Описанный случай подтверждает необходимость мультидисциплинарного обследования перед хирургической операцией больных с туберозным склерозом.

**Ключевые слова:** дети, туберозный склероз, фармакорезистентная эпилепсия, МРТ высокого разрешения, хирургическое лечение эпилепсии, тубер-«индуктор».

**Для цитирования:** Полянская М.В., Васильев И.Г., Чадаев В.А., Демушкина А.А., Хондкарян Г.Ш., Заваденко Н.Н., Алиханов А.А. Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(2): 92–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98

Tuberous sclerosis is one of the genetically determined neurodermal syndromes, characterized by focal epilepsy, which is resistant to drug therapy in most cases. Tuberous sclerosis has not been surgically treated for a long time due to the multifocal nature of brain damage. However, using new instrumental methods the surgeon can isolate tuber — “drivers”, responsible for epileptic induction, which, therefore, can be a target for surgical removal.

The article presents a clinical case of the treatment of pharmacoresistant epilepsy in a 17-year-old girl with tuberous sclerosis and normal neuropsychiatric and cognitive status; the surgeon managed to achieve a complete regression of seizures after the surgical removal of one of the tubers. Using a multimodal complex of examinations, including high-resolution magnetic resonance imaging and invasive electroencephalographic monitoring, the surgeon managed to identify the “inductor” tuber associated with the epileptic initiation zone among multiple cortical tubers. This section of the cerebral cortex was subjected to surgical resection. For the entire postoperative period (16 months) there were no seizures and antiepileptic drugs were canceled; cognitive processes, memory were improved. Thus, active surgical tactics may be effective in more than 50% of patients with tuberous sclerosis and pharmacoresistant epilepsy. This case confirms the need for a multidisciplinary examination prior to the surgery in patients with tuberous sclerosis.

**Key words:** children, tuberous sclerosis, pharmacoresistant epilepsy, high resolution MRI, surgical treatment of epilepsy, tuber-“inducer”.

**For citation:** Polyanskaya M.V., Vasilyev I.G., Chadaev V.A., Demushkina A.A., Khondkaryan G.Sh., Zavadenko N.N., Alikhanov A.A. Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(2): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Полянская Майя Владимировна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Российской детской клинической больницы, старший лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
ORCID: 0000-0003-4468-7660  
e-mail: m.polyan@gmail.com  
Васильев Игорь Германович — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Чадаев Виктор Алексеевич — к.м.н., врач-невролог отделения нейрохирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Демушкина Алиса Анатольевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой

диагностики Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Хондкарян Гарегин Шаенович — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
ORCID: 0000-0003-0103-7422  
Алиханов Алихан Амруллахович — д.м.н., проф., зав. отделением лучевой диагностики Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8097-7919.  
119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

**Т**уберозный склероз (или болезнь Бурневилля—Прингла) — один из самых распространенных генетически детерминированных нейрокожных синдромов, который характеризуется образованием гамартом разных органов и систем, в первую очередь головного мозга, почек, сердца и кожи. Как известно, одним из первых и основных клинических проявлений туберозного склероза служит фокальная эпилепсия, которая в большом проценте случаев характеризуется резистентностью к медикаментозной терапии. Хирургическое лечение, доказавшее свою эффективность в лечении структурной эпилепсии у несиндромальных больных, долгое время не рассматривалось применительно к туберозному склерозу, который считался заведомо неоперабельным эпилептогенным состоянием в связи с мультифокальностью и вариабельностью поражения головного мозга. Однако новые инструментальные методы позволяют обнаруживать туберы-«водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, таким образом, могут служить мишенью для оперативного вмешательства. Это радикально изменило отношение к активной нейрохирургической тактике при данном заболевании. Как и при хирургическом лечении других эпилептогенных субстратов, оперативное вмешательство в более раннем возрасте у детей с туберозным склерозом сопряжено с более благоприятными исходами.

Представляем клинический случай лечения фармакорезистентной эпилепсии у девушки 17 лет с туберозным склерозом, у которой удалось добиться полной ремиссии приступов после хирургического удаления одного из туберов.

**Клинический случай.** Пациентка А., 17 лет, поступила на лечение в нейрохирургическое отделение Российской детской клинической больницы с диагнозом: структурная фармакорезистентная эпилепсия. Туберозный склероз. Пролапс митрального клапана.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с возраста 3,5 года, когда впервые появились приступы с закатыванием глаз, подергиваниями рта, отключением сознания. Девочка была консультирована эпилептологом по месту жительства, по его рекомендации начата противоэпилептическая терапия — получала топирамат 300 мг/сут, на фоне приема которого за 2 мес постепенно была достигнута ремиссия. В возрасте 6 лет в связи с возобновлением приступов в терапевтическую схему был введен депакин, начато снижение дозировки топирамата. На этом фоне приступы видоизменились: появились замирания, оседания на пол, миоклонии в правых конечностях. Прием топирамата был возобновлен, и в течение одного года приступов не отмечалось. Несмотря на продолжающуюся терапию, через полгода приступы возобновились с прежней частотой. Девочке назначались комбинации 2–3 препаратов в различных сочетаниях (леветирацетам, перампанел, окскарбазепин, ламотриджин), на фоне терапии

приступы продолжались с частотой 3–4 раза в неделю. В психоневрологическом отделении №1 РДКБ ребенок наблюдался с 9 лет. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), проведенной в возрасте 8 лет, зарегистрирован эпилептический очаг, локализованный в правой височно-теменной области.

Ранний неонатальный период, раннее развитие ребенка до 3,5 года — без особенностей. Наследственность не отягощена. Девочка — правша. При обследовании сердечно-сосудистой системы выявлен пролапс митрального клапана. Непосредственно до поступления в РДКБ (возраст 17 лет, масса тела 48 кг) принимала перампанел 8 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, окскарбазепин 1200 мг/сут.

В момент поступления девочка предъявляла жалобы на эпилептические приступы, эпизодические интенсивные головные боли, в том числе на фоне повышения артериального давления до 150 мм рт.ст. При поступлении состояние ближе к средней тяжести по заболеванию. На коже туловища и конечностей — множественные депигментированные пятна, единичные мелкие ангиофибромы лица.

В неврологическом статусе менингеальных и общемозговых симптомов нет. Глазодвигательных нарушений нет. Фотореакция живая. Движения конечностей в полном объеме. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы средней живости, симметричные с двух сторон. Со стороны координаторной сферы отмечалась негрубая интенция и дисметрия при проведении пальценосовой пробы с двух сторон.

В анализах (коагулограмма, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) без особенностей.

Данные инструментальных исследований: на магнитно-резонансной томограмме обнаружена картина, типичная для туберозного склероза: кортикальные туберы, разнокалиберные субэпендимальные узлы в стенках боковых желудочков, справа на уровне отверстия Монро субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома диаметром около 11 мм, без признаков обструкции, ликвородинамика не нарушена. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) по эпилептическому протоколу высокого разрешения обращал внимание тубер, расположенный в проекции верхней височной извилины справа, сопряженный с зоной фокальной корковой дисплазией, возможно, распространяющейся в среднюю височную извилину и правый оперкулум (рис. 1).

При длительном видео-ЭЭГ-мониторинге с монотажной схемой «10–10» регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность, наиболее устойчиво представленная в правых задневисочных, центрально-теменно-затылочно-височных отделах с вовлечением центрально-вертексных (максимально под электродами CP6 C6 C4 CP4) и вертексных отделов. Кроме того, были зарегистрированы

приступы в виде фокального эпилептического миоклонуса мимической мускулатуры, преимущественно (или изолированно) слева, часто с участием плечевого пояса, рук и ног (с преобладанием также в левых конечностях), однократно — с развитием вторично-генерализованного судорожного приступа. Инициальной зоной эпилептических приступов являлась правая задневисочно-теменная область.

Результаты всех обследований были представлены для обсуждения на консилиуме мультидисциплинарной экспертной бригады, состоящей из невролога-эпилептолога, нейрохирурга, нейрорадиолога-эксперта в области эпилептической нейровизуализации и педиатра. По результатам консилиума было принято решение о целесообразности хирургической тактики лечения с предварительным инвазивным электроэнцефалографическим мониторингом в рамках подготовки перед хирургической операцией.

В нейрохирургическом отделении РДКБ пациентке были имплантированы погружные инвазивные кортикографические электроды с использованием безрамного стереотаксиса; контрольная компьютерная томография показала оптимальное позиционирование электродов (рис. 2). Инвазивный кортикографический мониторинг продолжался на протяжении 4 сут. Исследование позволило локализовать эпилептический очаг в задних отделах верхней височной извилины и области верхней теменной доли справа.

В том же отделении пациентке были выполнены костнопластическая трепанация костей свода черепа, резекция двух участков коры правого полушария с электрокортикографическим сопровождением и использованием нейронавигационной системы. Резекции подверглись задний сегмент верхневисочной извилины и область верхней теменной доли. Удаленные фрагменты были направлены на гистологическое исследование. Интраоперационный кортикографический контроль участков коры вокруг резецированных туберов не выявил иктальной активности.

Послеоперационный период характеризовался гладким течением. На 8-е сутки сняли швы и пациентка была выписана домой. За время наблюдения после операции эпилептических приступов не наблюдалось.

Контрольный осмотр через 16 мес — за весь период после операции не было отмечено ни одного приступа, противоэпилептические препараты отменены. Улучшились когнитивные процессы, память.

По данным микроскопического и иммуногистохимического исследования резецированных фрагментов обращает внимание нарушение радиальной и тангенциальной ламинации кортекса, граница серого и белого вещества размыта, в белом веществе отмечается гетеротопия NeuN+ нейронов. Как в коре, так и в белом веществе определяются крупные баллонные клетки с обильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными «светлыми» ядрами. Встречаются также

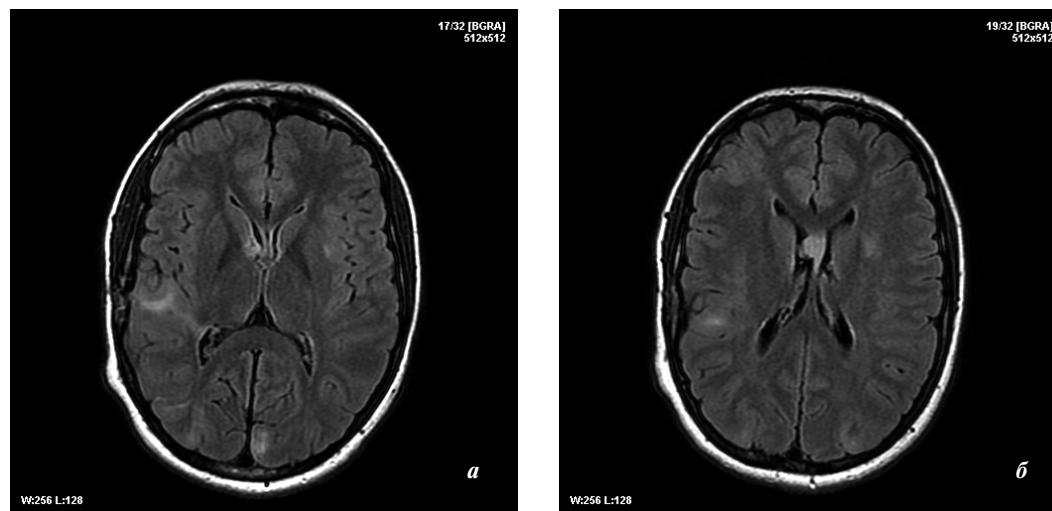


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма (собственное исследование).

а — последовательность T2 FLAIR в аксиальной проекции демонстрирует крупный кортикальный тубер в коре левого задневисочно-теменного региона. Характерный «полулунный» ободок повышения сигнала сопряжен с отчетливо визуализирующимся трансмантальным «ходом», направленным в сторону гомолатерального бокового желудочка — атрибут фокальной кортикальной дисплазии типа 2В. На данном срезе отмечается также кортикальный тубер в парасагиттальной коре левой затылочной доли; б — срез на уровне третьего желудочка демонстрирует субependимальное гигантоклеточное образование, локализованное вблизи отверстия Монро в просвет переднего рога правого бокового желудочка.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (own research).

а — the axial T2 FLAIR shows a large cortical tuber in the left posterior temporal-parietal region, associated with a clearly visualized transmantial sign (focal cortical dysplasia type 2B). A cortical tuber in the parasagittal cortex of the left occipital lobe is also noted on this section; б — projection at the level of the third ventricle. Subependymal giant cell astrocytoma near the Monroe hole in the lumen of the anterior horn of the right lateral ventricle.



крупные дисморфичные нейроны, некоторых из них содержат по два ядра. Заключение: с учетом клинических данных морфологическая картина соответствует кортикальному туберу (рис. 3).

### Обсуждение

По статистическим оценкам, в мире насчитывается 1–2 млн человек, страдающих туберозным склерозом (или болезнью Бурневилля–Прингла) независимо от расы, этнической группы и пола,

с предполагаемой распространенностью заболевания 1:6000 новорожденных [1]. Ответственными за развитие туберозного склероза определены супрессорные опухолевые гены: *TSC1*, расположенный на хромосоме 9 и кодирующий белок гамартин, и *TSC2*, расположенный на хромосоме 16 и кодирующий белок туберин [2]. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, с частотой мутаций *de novo* до 70% [3], при этом степень тяжести клинических проявлений болезни

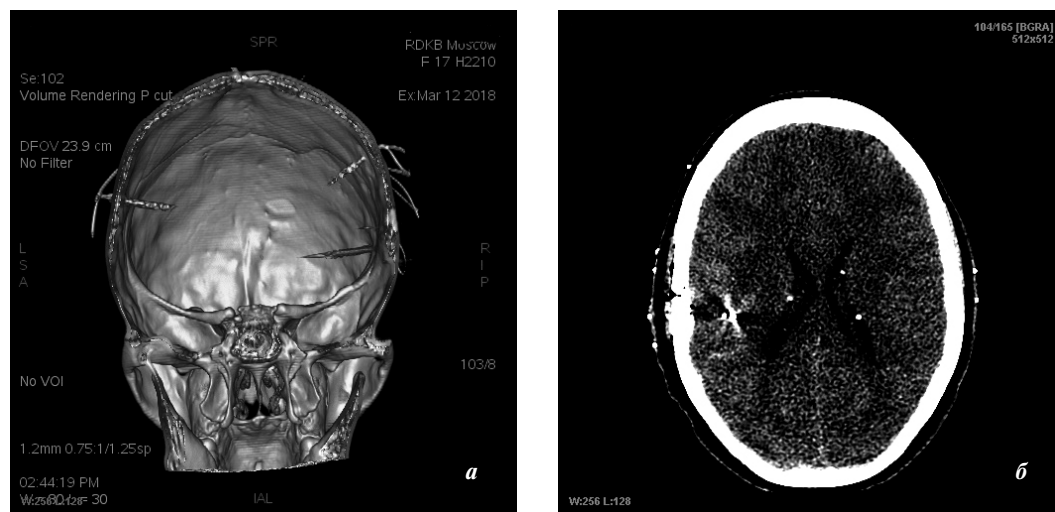


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма (собственное исследование).

а — трехмерная костная реформация демонстрирует позицию установленных погружных электродов; б — аксиальный срез на уровне боковых желудочков; идентифицируются множественные кальцинированные субэпендимальные узлы, локализованные в латеральных стенках боковых желудочков, а также визуализируется позиция одного из погружных электродов в правой височно-теменной области.

Fig. 2. Multislice CT (own research).

а — 3D bone reformation demonstrates the position of the inserted electrodes; б — axial CT — multiple calcified subependymal nodes are identified, localized in the lateral walls of the lateral ventricles.

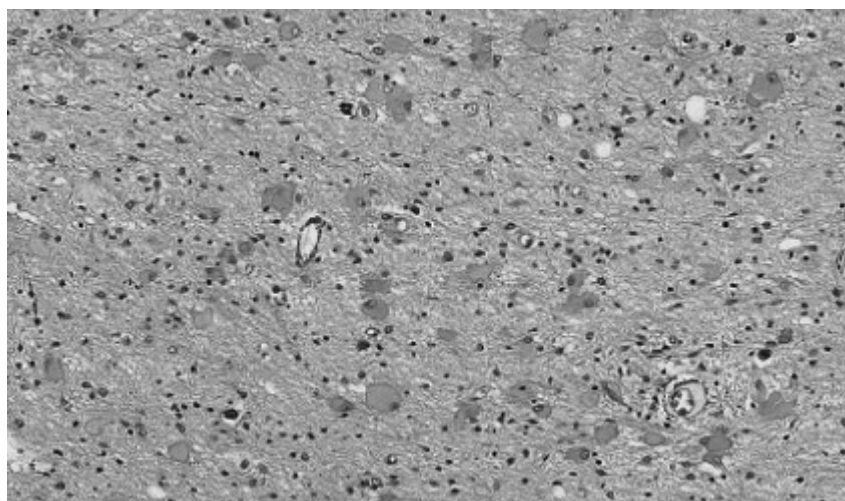


Рис. 3. Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином.

Как в коре, так и в субкортикальном белом веществе определяются крупные баллонные клетки с обильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными «светлыми» ядрами. Встречаются также крупные дисморфичные нейроны, некоторые из них содержат по два ядра. Описание соответствует кортикальному туберу (с согласия А.П. Эктовой).

Fig. 3. Histological, HE. Both in the cortex and in the subcortical white matter are determined large balloon cells with abundant cytoplasm and “bright” nuclei. Large dysmorphic neurons are also found, some of which contain two nuclei each. Description corresponds to cortical tuber (with the consent of A.P. Ektova).

среди индивидуумов широко варьирует от легких форм до тяжелых поражений многих органов и систем [4–6].

Туберозный склероз характеризуется триадой основных изменений в головном мозге, включающей субэпендимальные узелки, субэпидемальные гигантоклеточные астроцитомы и корковые/субкортикальные туберы. Эти изменения имеются у большинства детей с туберозным склерозом и сопряжены с развитием резистентной к лечению эпилепсии [7–9]. Эпилептические приступы являются наиболее распространенным симптомом туберозного склероза, причем в большом проценте случаев эпилепсия развивается в течение первых лет жизни [10]. Нередко эпилепсия дебютирует в виде инфантильных спазмов, однако большинство пациентов с туберозным склерозом в дальнейшем демонстрируют различные типы эпилептических приступов, включая простые и сложные фокальные приступы и приступы с вторичной генерализацией [11].

Известно, что неконтролируемые эпилептические приступы у детей способствуют задержке развития, нарушению когнитивного и поведенческого статуса, в том числе с проявлением агрессии и расстройств аутистического спектра, которые у детей с данным заболеванием описаны как нервно-психические расстройства, ассоциированные с туберозным склерозом [12]. В частности, раннее начало судорожных приступов у данной категории пациентов обычно приводит к тяжелым формам умственной отсталости, поэтому ранняя диагностика заболевания и контроль над приступами являются приоритетной задачей современной неврологии и нейрохирургии [13–15].

Всем детям с неврологическими проявлениями туберозного склероза, даже в отсутствие приступов, показаны видео-ЭЭГ-мониторинг и МРТ головного мозга каждые 1–3 года до достижения 20–25 лет с целью динамического наблюдения [16–17]. При невозможности выполнить МРТ у таких пациентов оправдано выполнение компьютерной томографии головного мозга, которое может продемонстрировать типичную для пациентов с туберозным склерозом картину — кальцифицированные туберы и субэпендимальные узелки, а также наличие субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов с вероятным развитием обструктивных ликвородинамических нарушений.

Основной метод лечения эпилепсии у больных туберозным склерозом в настоящее время — медикаментозная терапия с подбором одного или нескольких противоэпилептических препаратов, причем при назначении того или иного препарата рекомендуется учитывать тип приступов [14, 17]. Международная группа консенсуса по комплексу туберозного склероза (The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group) рекомендует

вигабатрин как препарат выбора для лечения эпилепсии, в том числе в виде инфантильных спазмов у детей с туберозным склерозом [17–19]. Адренокортикотропный гормон (натуральный или синтетический) и преднизолон показали свою эффективность и предлагаются как альтернатива вигабатрину в случаях инфантильных спазмов и гипсаритмии; ГАМКергические противоэпилептические препараты, помимо вигабатрина, такие как топирамат, карбамазепин и окскарбазепин также используются в качестве терапии второй линии при фокальных приступах [20]. Кроме того, в последних исследованиях у детей с туберозным склерозом и рефрактерной эпилепсией продемонстрирована эффективность ингибиторов mTOR, такие как эверолимус и сиролимус [21, 22]. Эверолимус в 2012 г. был зарегистрирован в России для лечения осложнений туберозного склероза (в первую очередь субэпидемальных гигантоклеточных астроцитов, ангиомиолипом почек), а также изучается его эффективность при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [23, 24], в том числе у детей младше 2 лет.

Несмотря на наличие множества противоэпилептических препаратов, эпилепсия при туберозном склерозе часто имеет прогрессирующее течение, приобретая рефрактерный характер по отношению к медикаментозной терапии [25].

Хирургическое лечение, доказавшее свою эффективность при лезиональной эпилепсии у больных со структурными нарушениями головного мозга (кортикальными дисплазиями, эпилептогенными опухолями и др.), долгое время не рассматривалось применительно к пациентам с туберозным склерозом. Данное заболевание считалось заведомо неоперабельным состоянием в связи с мультифокальностью и вариабельностью поражения головного мозга. Однако новые современные инструментальные методы позволяют выявлять туберы-«водители», непосредственно ответственные за эпилептическую индукцию, которые, таким образом, могут служить мишенью для оперативного вмешательства, что радикально изменило отношение к нейрохирургической тактике при туберозном склерозе.

Так, было показано, что у 55–60% пациентов удается добиться полного регресса приступов в послеоперационном периоде, тогда как примерно у 40% прооперированных больных с туберозным склерозом приступы сохраняются [26]. При этом раннее хирургическое вмешательство может увеличить вероятность благоприятного исхода даже у пациентов с мультиочаговым поражением, что наилучшим образом сказывается на развитии ребенка [27]. У пациентов с туберозным склерозом и медикаментозно резистентной эпилепсией, которые не соответствуют критериям для резекций, а также при неэффективности операций могут быть применены

паллиативные хирургические методы, такие как стимуляция блуждающего нерва, применяемая для снижения частоты и тяжести приступов, и каллозотомия, целью которой является ограничение распространения икталных разрядов путем разобщения полушарий головного мозга [27, 28].

При медикаментозно резистентной эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом рекомендована комплексная оценка всех данных с привлечением мультидисциплинарной группы в медицинском центре, специализирующемся на хирургическом лечении эпилепсии, а также выполнение мультипараметрической МРТ с высоким разрешением и дополнительными МР-последовательностями. При конкордантности клинических, электрофизиологических данных и результатов МРТ может быть достаточно проведения неинвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга, при этом инвазивный ЭЭГ-мониторинг с использованием субдуральных электродов может быть необходим в случаях регистрации множественных эпилептогенных зон или для уточнения границ зоны резекции [27].

МР-картина туберозного склероза достаточно специфична и обычно не представляет сложности для нейрорадиолога (за исключением случаев с одиночным тубером в отсутствие остальных проявлений). Вопрос о локализации очага эпилептической активности именно в туберах до настоящего времени открыт; многие авторы признают индукторами эпилептических приступов кортикальные туберы, в то время как другие предполагают, что эпилептогенная область может находиться и за пределами туберов или даже на расстоянии от них [29]. Определение предположительного тубера-«водителя» при МРТ — одна из важных задач предоперационной диагностики. По данным литературы, эпилептогенными считаются туберы, сопряженные с фокальной кортикальной дисплазией (наиболее вероятно,

типа IIb), нередко с характерной трансмантийной дорожкой повышенного сигнала на T2 и FLAIR изображениях [29]. Аналогичную картину мы наблюдали в представленном случае.

## Заключение

Несмотря на то что в арсенале эпилептолога появились новые противоэпилептические препараты, современные мультипараметрические диагностические алгоритмы, а также модернизированные хирургические подходы, лечение эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом остается сложной задачей. Согласно современным представлениям более чем у 50% пациентов может быть эффективна активная хирургическая тактика, особенно в случаях раннего оперативного вмешательства после тщательного предоперационного обследования пациента, имеющего целью точную и корректную локализацию эпилептического очага. Поскольку ранний контроль над судорогами может благоприятно влиять на темпы развития ребенка, вопрос об оперативном лечении должен быть поставлен как можно раньше.

В нашем случае противоэпилептическое хирургическое вмешательство было проведено девушке 17 лет с сохранным психоневрологическим и когнитивным статусом, длительным анамнезом приступов и терапии различными комбинациями противоэпилептических препаратов. Операция в данном случае имела целью не сохранение высших психических и моторных функций пациентки, а улучшение качества жизни за счет купирования приступов и избавления от постоянного приема противоэпилептических препаратов. Представленное наблюдение подтверждает необходимость мультидисциплинарного предоперационного обследования больных с туберозным склерозом для решения вопроса об эффективности и перспективах противоэпилептического хирургического вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Tuberous sclerosis fact sheet. NIH publication number 07-1846 2014 [webpage on the Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2014 [updated April 16, 2014]. Available from: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous\\_sclerosis/detail\\_tuberous\\_sclerosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/detail_tuberous_sclerosis.htm)
2. Huang J., Dibble C., Matsuzaki M., Manning B. The TSC1–TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. *Mol Cell Biol* 2008;28:4104–4115. DOI: 10.1128/MCB.00289-08.
3. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323
4. Wang S., Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2021–2030. DOI: 10.2147/NDT.S51789
5. Lewis J.C., Thomas H.V., Murphy K.C., Sampson J.R. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004; 41(3): 203–207. DOI: 10.1136/jmg.2003.012757
6. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Монография. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. М.: Адаре, 2017; 290. [Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. Monography. M.Yu. Dorofeeva (ed.). Moscow: Adare, 2017; 290. (in Russ.)]
7. Yates J.R., Maclean C., Higgins J.N., Humphrey A., le Maréchal K., Clifford M. 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. DOI: 10.1136/adc.2011.211995.
8. Joinson C., O'Callaghan F.J., Osborne J.P., Martyn C., Harris T., Bolton P.F. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis



- complex. *Psychol Med* 2003; 33(2): 335–344. DOI: 10.1017/s0033291702007092
9. Vignoli A., La Briola F., Turner K., Scornavacca G., Chiesa V., Zambrelli E. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013; 54(12): 2134–2142. DOI: 10.1111/epi.12430
  10. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E.A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236–1241. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x
  11. Riikonen R., Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(3): 203–209. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16926.x
  12. de Vries P.J., Whittemore V.H., Leclezio L., Byars A.W., Dunn D., Ess K.C. et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004
  13. Zaroff C.M., Devinsky O., Miles D., Barr W.B. Cognitive and behavioral correlates of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 847–852. DOI: 10.1177/08830738040190110101
  14. de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski D.J., Whittemore V.H., Thiele E.A., editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010; 229–267.
  15. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigeveno F., Curatolo P. Longterm neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22(4): 735–739. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037
  16. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(6): 582–586. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.05.004
  17. Krueger D.A., Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002
  18. Camposano S.E., Major P., Halpern E., Thiele E.A. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1186–1191. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01589.x
  19. Elterman R.D., Shields W.D., Bittman R.M., Torri S.A., Sagar S.M., Collins S.D. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010; 25(11): 1340–1347. DOI: 10.1177/0883073810365103
  20. Overwater I.E., Bindels-de-Heus K., Rietman A.B., Ten Hoopen L.V., Vergouwe Yv., Moll H.A. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56:1239–1245. DOI: 10.1111/epi.13050
  21. Overwater I.E., Rietman A.B., Bindels-de Heus K., Looman K.W., Rizopoulos D., Sibindi T.M. et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: a randomized controlled trial. *Neurology* 2016; 87: 1011–1018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003077
  22. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 281–289. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028
  23. Miller J.W. Treating epilepsy in tuberous sclerosis with everolimus: getting closer. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 143–144. DOI: 10.5698/1535-7597-14.3.143
  24. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., Ikeda H., Polster T., Nabbout R. et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 2153–2163. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2
  25. Overwater I.E., Bindels-De Heus K., Rietman A.B., Ten Hoopen L.W., Vergouwe Y., Moll H.A. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56: 1239–1245. DOI: 10.1111/epi.13050
  26. Fallah A., Guyatt G.H., Snead O.C. III, Ebrahim S., Ibrahim G.M., Mansouri 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: e53565. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0053565
  27. Arya R., Tenney J.R., Horn P.S., Greiner H.M., Holland K.D., Leach J.L. et al. Long-term outcomes of resective epilepsy surgery after invasive presurgical evaluation in children with tuberous sclerosis complex and bilateral multiple lesions. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15: 26–33. DOI: 10.3171/2014.10.PEDS14107.
  28. Elliott R.E., Carlson C., Kalhorn S.P., Moshel Y.A., Weinert H.L., Devinsky O. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009; 16(3): 454–460. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.08.018.
  29. Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. Хирургическое лечение эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом. *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(1): 40–46. [Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. Surgical treatment of epilepsy in patients with tuberous sclerosis. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2015; 10(1): 40–46. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-40-46. (in Russ.)]

Поступила: 09.12.19

Received on: 2019.12.09

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.