

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2016 Том 8 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-34-95; факс: +7 (495) 646-34-95; почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охупкина Т. Г.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Резюме

Эпилепсия — наиболее частое неврологическое проявление туберозного склероза и, по данным Международного регистра пациентов с туберозным склерозом, встречается в 83,5% всех случаев. У 63% пациентов приступы начинаются на первом году жизни и в 38,8% всех случаев протекают как инфантильные спазмы. Эпилепсия с ранним началом негативно сказывается на когнитивных функциях и поведении пациентов. Существует сложная причинно-следственная взаимосвязь между туберозным склерозом, эпилепсией, лечением эпилепсии и прогнозом психического развития. Чем короче интервал между началом приступов и началом лечения, тем меньше риск развития эпилептической энцефалопатии. Вероятно, что профилактическое лечение вигабатрином может предотвратить и развитие эпилепсии, и ее негативное влияние на интеллектуальные функции и поведение. Накапливаются данные о том, что путь *m-TOR* играет важную роль в эпилептогенезе, который запускается самыми разными факторами. Активация *m-TOR* — одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств при фармакорезистентной эпилепсии.

Ключевые слова

Туберозный склероз, эпилепсия, лечение, профилактическое лечение, вигабатрин, *m-TOR*.

Статья поступила: 11.03.2016 г.; в доработанном виде: 21.04.2016 г.; принята к печати: 16.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охупкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 37-42.

TREATMENT OF EPILEPSY IN TUBEROUS SCLEROSIS

Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Oshupkina T. G.

The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Epilepsy is the most frequent neurological sign of tuberous sclerosis complex (TSC) and it's registered in 83.5% of patients. In majority of cases epilepsy begins during the first year of life (63%) and in 38.8% it's manifesting as infantile spasms. The presence of epilepsy is closely connected with development of mental retardation in TSC. Early treatment of epilepsy is a key to prevention of mental retardation, and preventive treatment with vigabatrin is now advised by some specialists. Possibly high efficacy of vigabatrin in treatment of seizures associated with TSC is partly due to its *m-TOR* inhibiting property. *M-TOR* way is widely discussed now as one of the perspective targets for epilepsy treatment, associated or not associated with TSC.

Key words

Tuberous sclerosis complex, TSC, epilepsy, treatment, preventive treatment, vigabatrin, *m-TOR*.

Received: 11.03.2016; **in the revised form:** 21.04.2016; **accepted:** 16.06.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Ohapkina T. G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epileptiyaiparoksizmal'nyesostoya niya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 2: 37-42 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Туберозный склероз (ТС) — непрерывно прогрессирующее генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях человеческого тела. ТС относится к редким (орфанным) заболеваниям и его частота в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных — 1:6000) [1,2]. Приблизительно от 10 до 30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (OMIM 605284) (ТС 1-го типа, OMIM #191100), локализованном на 9-й хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2* (OMIM 191092) (ТС 2-го типа — OMIM #613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирующим белок туберин [1]. 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 активацией киназы mTOR. Киназа является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Поэтому при заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы [1,2].

Эпилепсия является одним из самых ярких симптомов tuberозного склероза и часто доминирует в клинической симптоматике. Эпилептические приступы отмечаются у 73-90% пациентов с tuberозным склерозом [1]. По данным Регистра пациентов с tuberозным склерозом (который ведется в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева, на момент анализа было включено 334 пациента в возрасте от 4 мес. до 28 лет), эпилепсия отмечалась с высокой частотой

(в 85,3% случаев). По данным Международного регистра по tuberозному склерозу, в который включено более 2000 пациентов в возрасте от 0 до 71 года, были получены аналогичные цифры — частота эпилепсии составила 83,5% [3]. У большинства пациентов (63%) приступы отмечаются на первом году жизни, но даже у взрослых есть риск развития приступов (12%) — [3,4]. Если у пациента с tuberозным склерозом однократно был приступ, то эпилепсия развивается в 96-99% случаев [1,4]. Самый типичный возраст начала приступов при tuberозном склерозе — 3-5 мес, но у 5-6% пациентов приступы начинаются еще в неонатальном периоде [1,4,5]. Самый распространенный тип приступа в начале эпилепсии — инфантильные спазмы (38,8% по данным Международного регистра), но остальные пациенты развивают другие типы приступов — простые и сложные фокальные, вторично-генерализованные и др. [3,5]. Инфантильные спазмы чаще встречаются при мутациях в гене *TSC2*, чем при мутациях в гене *TSC1* — 46,5% против 20,8% [3].

Источником эпилептического возбуждения при tuberозном склерозе часто являются туберы. Они состоят из больших, атипичных, дезорганизованных нейронов и глиальных клеток. Туберы образуются в эмбриогенезе, что приводит к предрасположенности к судорогам и когнитивному дефициту. Число и размер туберов (соотношение объема туберов к объему головного мозга) коррелируют с умственной отсталостью [6]. Те туберы, которые напоминают кисты (снижение плотности на МРТ) считаются наиболее эпилептогенными [7].

У пациентов с tuberозным склерозом наличие эпилептических приступов тесным образом связано с нарушениями психоречевого развития и поведения. Интеллектуальные нарушения ассоциированы с наличием в анамнезе инфантильных спазмов, других рефрактерных приступов и, в меньшей степени, с числом и объемом туберов. По всей видимости, с эпилепсией связаны и агрессивное поведение, ау-

тизм, трудности обучения [8]. В популяционных исследованиях у пациентов с ранним началом эпилепсии рефрактерность эпилепсии отмечалась в 55%, интеллектуальные нарушения — в 80%, а аутизм — в 30% случаев [9]. Предполагается, что уже до начала приступов имеет место эпилептогенез в головном мозге, и это можно обнаружить, увидев эпилептиформные разряды на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [10]. Очевидно, что существует сложная причинно-следственная взаимосвязь между туберозным склерозом, эпилепсией, лечением эпилепсии и прогнозом психического развития.

Раннее лечение эпилептических приступов играет решающую роль в предотвращении эпилептической энцефалопатии. Чем короче интервал между началом приступа и началом лечения, тем меньше риск ее развития [9]. В исследовании Cusmai R. с соавт. (2011) было включено 173 пациента с туберозным склерозом с началом приступов в возрасте до 12 мес., все лечились вигабатрином*, наблюдались в течение трех лет. Если вигабатрин назначался сразу после начала приступов, то 39% имели нормальный интеллект, 65% вышли в ремиссию по приступам, аутизм отмечался у 9%. Если имела место задержка назначения вигабатрина, то детей с нормальным интеллектом не было, ремиссия отмечалась у 24%, а аутизм — у 52% [9]. В открытом исследовании Jóźwiak S. с соавт. (2011) назначение антиэпилептических препаратов младенцам с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через два года к большому числу пациентов без эпилепсии, меньшему числу пациентов с рефрактерной эпилепсией и нуждающихся в политерапии [11]. Несмотря на отсутствие четкого стандарта, некоторые клиницисты пишут и говорят о целесообразности профилактического лечения приступов — при появлении разрядов на ЭЭГ. Мы в своей клинической практике в настоящий момент так и поступаем: если у ребенка первого года жизни до начала приступов диагностируется туберозный склероз (например, по наличию у него рабдомиома сердца), то каждый месяц мы делаем этому ребенку ЭЭГ. Если на ЭЭГ регистрируются эпилептиформные разряды (чаще это фокальная активность), то мы назначаем антиэпилептический препарат. Целесообразно назначать вигабатрин, но препарат в Российской Федерации не зарегистрирован, поэтому иногда мы прибегаем и к назначению вальпроата.

Почему препаратом выбора в лечении инфантильных спазмов и других типов приступов при туберозном склерозе является вигабатрин? Вигабатрин ингибирует трансминазу гамма-аминомасляной кислоты, и тем самым ее катаболизм. Он обладает прекрасной эффективностью — спазмы прекращаются у 90% пациентов. Возможно, высокая эффектив-

ность вигабатрина обусловлена еще и тем, что он обладает способностью ингибировать m-TOR, то есть оказывать влияние на патогенез заболевания [12]. Эффективность носит дозозависимый характер. Эффективные суточные дозы вигабатрина сугубо индивидуальны и колеблются от 18 до 150 мг на кг веса в сутки. С начала терапии до прекращения спазмов, как правило, проходит от 12 до 35 дней. Если нет улучшения на вигабатрине в течение 12 нед., препарат нужно отменить и приступать к гормональной терапии [13]. К побочным эффектам при применении вигабатрина относятся сонливость, гипотония, прибавка веса, возбуждение и бессонница. Периферическое сужение полей зрения развивается у 34% детей, и необходима оценка полей зрения в динамике [14]. Также вигабатрин вызывает обратимое повышение сигнала (режим T2) в базальных ядрах, таламусе и стволе мозга на МРТ головного мозга [15]. Существуют разночтения по оптимальной продолжительности лечения вигабатрином. Предполагается, что вигабатрин может быть отменен, если приступы отсутствуют в течение 6 мес. [16], но некоторые авторы пишут о том, что такая ранняя отмена приводит к рецидивам спазмов [17]. Мы в нашей практике неоднократно сталкивались с рецидивом приступов (не только спазмов, но и фокальных) при попытке отмены вигабатрина, поэтому, к сожалению, иногда пациенты вынуждены принимать его в течение нескольких лет.

По данным Международного регистра пациентов с туберозным склерозом вигабатрин применялся в 78,3% всех случаев инфантильных спазмов и в 65,1% всех случаев фокальных приступов, ассоциированных с туберозным склерозом. Инфантильные спазмы и фокальные приступы были купированы у 68,7% пациентов с инфантильными спазмами, а фокальные приступы — у 51,1% пациентов [3]. Эффективность вигабатрина была одинаковой при мутациях в генах TSC1 и TSC2 [3]. Наш собственный опыт применения вигабатрина гораздо скромнее — мы применили его у 35/285 пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом, что составляет всего 12,6%. Тем не менее, процент фармакорезистентных пациентов в нашей популяции был не таким уж и высоким — 26,6%.

Если эпилепсия возникает не в младенческом возрасте, а позже, то ее лечение проводится по общим правилам лечения. При почечной патологии следует избегать назначения топирамата в связи с побочным эффектом в виде камнеобразования в почках [1,2]. Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных туберозным склерозом с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно [1,2]. При неэффективности монотерапии пациентам рекомендуется переводить на комбинированную терапию антиэпилептическими препаратами с потенциально синергичным действием.

* Вигабатрин не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Хирургическое лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Более 30% пациентов с туберозным склерозом страдают фармакорезистентной эпилепсией [1,2]. У них возможны радикальное нейрохирургическое вмешательство, калозотомия и имплантация стимулятора блуждающего нерва. Радикальное вмешательство может заключаться в резекции одного или нескольких туберов, резекции доли, резекции нескольких долей и в гемисферэктомии. При удалении эпилептогенного фокуса (тубера) процент пациентов без приступов варьирует от 22 до 69%, при этом, если приступы сохраняются, то 94% родителей согласны на повторную нейрохирургическую операцию [7]. Считается, что факторами благоприятного прогноза нейрохирургического вмешательства является меньшее количество туберов, фокальные приступы и фокальные разряды на ЭЭГ. К факторам неблагоприятного прогноза относятся множественные туберы, разные типы приступов, тонические приступы, мультифокальная эпилептиформная активность, низкий IQ; инфантильные спазмы и ранний дебют эпилепсии [7]. Калозотомия проводится, если нет показаний к радикальной резекции, и есть лобнодолевые приступы или приступы, исходящие сразу из двух полушарий. Результаты лучше при атонических приступах. Прекращение приступов наблюдается у 90% пациентов с полной калозотомией и у 67% с частичной калозотомией [7]. Пациентам может помочь и стимуляция блуждающего нерва — в целом у 72% пациентов отмечается снижение частоты приступов на 50% и более [18]. У многих детей при этом отмечается улучшение внимания, настроения, памяти и поведения [19]. 17 наших пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и туберозным склерозом в возрасте от 1 года до 13 лет были радикально прооперированы в НИИ НХ им. Н. Н. Бурденко. Средний срок наблюдения составил 32 месяца (от 9 до 67 мес.) При этом исход 1-го класса по Энгелу (отсутствие приступов, снижающих трудоспособность) был у 15 пациентов; два пациента полностью отменили противосудорожную терапию, у восьми пациентов было уменьшено число противосудорожных препаратов. Хирургическое лечение эпилепсии при туберозном склерозе приводит к:

- улучшению когнитивных функций, улучшению речи, повышению обучаемости и успеваемости в школе;
- улучшению поведения, уменьшению агрессии; улучшению социального взаимодействия; повышению общительности, развитию навыков самообслуживания, повышению дневной активности;
- повышению качества жизни всей семьи;
- снижению количества визитов к врачу, обращений за экстренной помощью;
- уменьшению числа принимаемых противосудорожных препаратов и их доз.

Возможно применение и кетогенной диеты в фармакорезистентных случаях, но пока к ней прибегает только ограниченное число больных — по данным Международного регистра, она была применена только у 28 из 1783 пациентов [3].

Эпилепсия при туберозном склерозе и ингибиторы mTOR. Путь m-TOR регулирует многие нейрональные функции — пролиферацию, выживание, рост, метаболизм и пластичность. Накапливаются данные о том, что путь m-TOR играет важную роль в эпилептогенезе, который запускается самыми разными факторами. Путь m-TOR нарушен не только при туберозном склерозе, но и при других состояниях и заболеваниях, сцепленных с эпилепсией [20]. Так, описана гиперактивация m-TOR при фокальных дисплазиях коры. Синдром Штурге-Вебера и нейрофиброматоз 1-го типа являются «m-TOR-патиями». Описана активация m-TOR при гипоксически-ишемических эпилепсиях, что в дальнейшем приводило к эпилепсии и чертам аутизма [20]. Экспериментальный эпилептический статус приводил к активации m-TOR, что, в свою очередь, вызывало компенсаторное аксодендритное ветвление [21]. В экспериментальных моделях рапамицин (ингибитор m-TOR) в виде пульсовой терапии подавлял симптоматические инфантильные спазмы и улучшал когнитивные исходы; оказывал антиэпилептогенный эффект при формировании височно-долевой эпилепсии после эпилептического статуса. Если ингибитор m-TOR вводился вскоре после черепно-мозговой травмы, то он уменьшал гибель нейронов и чрезмерный аксодендритный спрутинг. Тот же эффект достигался и при неонатальных судорогах гипоксически-ишемического генеза [20].

В мире проводится более 10 исследований по применению ингибиторов m-TOR при эпилепсии. Большинство из них носит открытый характер, а одно имеет двойной слепой характер и посвящено эффективности зверолимуса при эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [20]. Исследование завершено, но его результаты пока не опубликованы. В настоящий момент активация m-TOR рассматривается как одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств при фармакорезистентной эпилепсии.

Выводы:

1. Эпилепсия — наиболее частое неврологическое проявление туберозного склероза.
2. Эпилепсия может негативно сказываться на когнитивных функциях и поведении пациентов.
3. Возможно, что профилактическое лечение вигабатрином может предотвратить и развитие эпилепсии, и негативное влияние на интеллектуальные функции и поведение.
4. Активация m-TOR — одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств в лечении фармакорезистентной эпилепсии.

Литература

1. Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Пивоварова А. М., Катыхшева О. В. Диагностика tuberозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (5): 46-51.
2. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51 (7): 1236-41.
3. Chu-Shore C. J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009; 72 (13): 1165-1169.
4. Curatolo P., Moavero R., de Vries P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (7): 733-45.
5. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 735-739.
6. 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.
7. Elliott R. E., Carlson C., Kalhorn S. P. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav*. 2009; 16 (3): 454-460.

References:

1. Belousova E. D. Dorofeeva M. Yu., Pivovarova A. M., Katysheva O. V. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015; 115 (5): 46-51.
2. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51 (7): 1236-41.
3. Chu-Shore C. J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009; 72 (13): 1165-1169.
4. Curatolo P., Moavero R., de Vries P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (7): 733-45.
5. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 735-739.
6. 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.
7. Elliott R. E., Carlson C., Kalhorn S. P. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav*. 2009; 16 (3): 454-460.

8. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1404-1405.
9. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70 (12): 916-923.
10. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (5): 424-431.
11. Kröll-Seger J., Kaminska A., Moutard M. L. et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 612-613.
12. Macias M., Blazejczyk M., Kazmierska P. et al. Spatiotemporal characterization of mTOR kinase activity following kainic acid induced status epilepticus and analysis of rat brain response to chronic rapamycin treatment. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e64455.
13. Mackay M. T., Weiss S. K., Adams-Webber T. et al; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62 (10): 1668-1681.
14. Nabbout R., Hertzberg C., Curatolo P. et al. TOSCA — Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness: first interim data on epilepsy. Poster presented at American Epilepsy Society Annual Meeting in Seattle. USA. 12, 2014.
15. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M. et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
16. Saxena A., Sampson J. R. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 269-76.
17. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2134-2142.
18. Wheless J. W., Carmant L., Bebin M. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (2): 195-205.
19. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 8-21.
20. Zhang B., McDaniel S. S., Rensing N. R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57445.
21. Zamponi N., Petrelli C., Passamonti C., Moavero R., Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 29-34.
8. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1404-1405.
9. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70 (12): 916-923.
10. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (5): 424-431.
11. Kröll-Seger J., Kaminska A., Moutard M. L. et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 612-613.
12. Macias M., Blazejczyk M., Kazmierska P. et al. Spatiotemporal characterization of mTOR kinase activity following kainic acid induced status epilepticus and analysis of rat brain response to chronic rapamycin treatment. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e64455.
13. Mackay M. T., Weiss S. K., Adams-Webber T. et al; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62 (10): 1668-1681.
14. Nabbout R., Hertzberg C., Curatolo P. et al. TOSCA — Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness: first interim data on epilepsy. Poster presented at American Epilepsy Society Annual Meeting in Seattle. USA. 12, 2014.
15. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M. et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
16. Saxena A., Sampson J. R. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 269-76.
17. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2134-2142.
18. Wheless J. W., Carmant L., Bebin M. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (2): 195-205.
19. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 8-21.
20. Zhang B., McDaniel S. S., Rensing N. R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57445.
21. Zamponi N., Petrelli C., Passamonti C., Moavero R., Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 29-34.

Сведения об авторах

Белусова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Охупкина Татьяна Григорьевна — врач-ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

About the authors:

Belousova Elena Dmitrievna — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology, Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Dorofeeva Marina Yurevna — PhD, a leading researcher at the Department psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Oxhapkina Tatyana Grigorevna — doctor-intern of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.