



УДК 616.853-02:616.831-004.4-085

Лихачев С.А., Белая С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Belaja S., Kulikova S., Zautsev I., Kozyreva I.

Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии эпилепсии при туберозном склерозе

Features of pharmacological and non-pharmacological therapy  
of epilepsy in tuberous sclerosis

### Резюме

Симптоматическая эпилепсия сопутствует туберозному склерозу (ТС) в 85–95% случаев, обычно дебютирует в раннем детском возрасте и в двух третьих случаев является фармако-резистентной. Лечение эпилепсии требует мультидисциплинарного подхода и включает применение противоэпилептических лекарственных средств, глюкокортикостероидов, ингибиторов сигнального пути mTOR, кетогенной диеты и хирургического метода в различных сочетаниях. В статье представлен обзор литературы о медикаментозной и немедикаментозной терапии заболевания.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, противоэпилептические лекарственные средства, кетогенная диета, хирургия эпилепсии, ингибиторы сигнального пути mTOR.

### Abstract

Symptomatic epilepsy accompanies tuberous sclerosis (TS) in 85–95% of cases. It usually starts in early childhood. In two thirds of cases it is resistant to drug treatment. Treatment of epilepsy requires a multidisciplinary approach and includes the use of antiepileptic drugs, glucocorticosteroids, inhibitors of mTOR signaling pathway, ketogenic diet, and a surgical method in various combinations. The article provides a review of literature about drug treatment and non-drug therapy of this disease.

**Keywords:** tuberous sclerosis, antiepileptic drugs, ketogenic diet, epilepsy surgery, inhibitors of the mTOR signaling pathway.

Туберозный склероз (ТС), или комплекс туберозного склероза, относится к группе нейрокожных синдромов, характеризуется поражением гамартомами кожных покровов, сердца, почек, легких, глаз, головного мозга и других органов, аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-й пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [1–7].

Симптоматическая эпилепсия, ассоциированная с ТС, – одно из самых серьезных проявлений поражения центральной нервной системы

(ЦНС). Совместно с нейропсихиатрическими расстройствами эпилептические припадки относятся к основным инвалидизирующим факторам у данной группы населения. Пациенты с ТСК в 85–95% случаев страдают эпилепсией [1–7], и практически в 2/3 случаев припадки дебютируют в первый год жизни [8]. При ТС эпилепсия протекает в виде следующих клинических вариантов: эпилептические энцефалопатии (инфантильные спазмы, синдром Леннокса – Гасто) и симптоматическая фокальная эпилепсия [4, 5]. Фармакорезистентное течение наблюдается у 2/3 пациентов с ТС в сравнении с 15–20% фармакорезистентности у пациентов с эпилепсией в целом [8]. Медикаментозная ремиссия, по данным Chu-Shore et al., достигается лишь у 19% обследованных [7, 8].

К прогностическим факторам формирования фармакорезистентной эпилепсии при ТС относятся: дебют эпилептических пароксизмов в первый год жизни, наличие нескольких типов припадков у маленьких пациентов, мультифокальные изменения по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ), раннее возникновение феномена билатеральной синхронизации, появление новых очагов на ЭЭГ при динамическом наблюдении [9]. Jansen et al. в 2007 г. опубликовали данные о ретроспективном наблюдении за 21 пациентом с ТС с многолетней историей эпилепсии (не менее 10 лет) и показали увеличение количества фокусов на ЭЭГ с течением времени – только у 8 человек имелись 1 или 2 фокуса, у других 13 пациентов фокусы выявлялись в трех или более регионах головного мозга [8, 10].

В 2012 г. Guratolo и группа авторов опубликовали клинические рекомендации по ведению пациентов с симптоматической эпилепсией, ассоциированной с ТС. Были выделены группы пациентов в зависимости от возраста дебюта (до 1 года жизни, после 1 года жизни, старший детский возраст), вида припадков (фокальные и/или инфантильные спазмы), особенностей иктальной и межиктальной ЭЭГ (наличие или отсутствие гипсаритмии). В табл. 1 сформулированы варианты лечения для этих групп [11].

**Таблица 1**  
**Подходы к терапии эпилепсии у пациентов с ТС в зависимости от типа приступов**

Тип приступов	Первая линия	Вторая линия	Третья линия
<b>Инфантильные спазмы</b>	Вигабатрин	Гипсаритмия на ЭЭГ – глюкокортикостероиды Гипсаритмии на ЭЭГ нет – топирамат	Кетогенная диета. Прочие противоэпилептические лекарственные средства (ПЭЛС). Хирургическое лечение
<b>Фокальные</b>	Возраст пациента до 1 года – вигабатрин Возраст пациента старше 1 года – топирамат или карбамазепин (ПЭЛС, усиливающие ГАМК торможение)	Хирургическое лечение	Кетогенная диета. VNS-терапия (Vagus Nerve Stimulation) – стимуляция блуждающего нерва. Прочие ПЭЛС (применяемые при фокальных припадках)
<b>Дроп-атаки и тонические припадки</b>	VNS-терапия. Руфинамид		
<b>Синдром Леннокса – Гасто</b>	Руфинамид		



Первая часть рекомендаций посвящена наблюдению за младенцами с ТС, имеющими риск развития эпилептических пароксизмов. В наше время благодаря современным возможностям пренатальной диагностики все чаще ТС диагностируется до появления судорожных припадков [11, 12]. Дебютирует эпилепсия в большинстве случаев с фокальных припадков и инфантильных спазмов с минимальным двигательным компонентом. Настороженность родителей в плане судорожных припадков, ежемесячное ЭЭГ-мониторирование во время бодрствования и сна младенца в течение первых 6 месяцев и затем каждые 6–8 недель помогает выявить субклинические электроэнцефалографические припадки. Ранняя диагностика позволяет вовремя начать лечение и минимизировать вредное воздействие приступов на развитие ребенка [11, 13, 14]. К потенциально значимым факторам риска перехода от очаговых припадков к инфантильным спазмам относятся: большое количество туберов или кистозно измененных туберов по данным МРТ, а также мутация в гене TSC2 [11].

### **Медикаментозное лечение**

Лечение инфантильных спазмов и фокальных припадков у младенцев до 1 года разделено на три линии терапии. К первой линии относится вигабатрин. Назначение этого противоэпилептического лекарственного средства (ПЭЛС) в течение первой недели от манифестации припадков достоверно улучшает прогноз в плане контроля над приступами и дальнейшего интеллектуального развития [14–16]. В ретроспективном исследовании эффективности и безопасности применения вигабатрина (Massachusetts General Hospital for Children, 2001–2006), в котором принимали участие 84 пациента, была доказана эффективность в отношении 73% пациентов с инфантильными спазмами и у 40% пациентов с фокальными припадками. К наиболее проблемным осложнениям этой терапии относится фототоксический эффект, наблюдаемый у 1–5% пациентов. Для контроля применяется регулярная кинетическая периметрия, электроретинограммы или оптическая когерентная томография. Есть сведения о благоприятном влиянии на дальнейшую историю эпилепсии, интеллектуальное развитие у детей с ТС профилактического использования вигабатрина, т.е. на стадии субклинических припадков [17–19].

При отсутствии достаточного терапевтического эффекта от монотерапии вигабатрином рекомендуется комбинированное использование лекарственных средств. У детей с инфантильными спазмами при наличии на ЭЭГ гипсаритмии препаратом второй линии являются кортикостероиды [19]. Если же присутствуют фокальная или мультифокальная эпилептиформная активность и отсутствует гипсаритмия, назначается топирамат. К третьей линии относится кетогенная диета или другие противоэпилептические лекарственные средства.

У маленьких пациентов с фокальными припадками в возрасте после года в первой линии терапии кроме вигабатрина применяют другие ПЭЛС, усиливающие ГАМК торможение, в частности карбамазепин или топирамат. Во второй линии терапии рекомендовано хирургическое лечение. Только при невозможности хирургии эпилепсии рекомендован переход к третьей линии с применением кетогенной диеты, стимуляции

блуждающего нерва и других ПЭЛС, используемых при лечении фокальных припадков.

У пациентов старшего детского возраста карбамазепин при фокальной эпилепсии и соли вальпроевой кислоты при генерализованных и миоклонических припадках часто используются в терапии первой линии. Контроль над припадками в монотерапии в максимальных терапевтических дозах сравнительно редок, часто используется комбинированная терапия с другими лекарственными средствами: ламотриджин, топирамат, леветирацетам, окскарбамазепин, руфинамид, клобазам и клоназепам [17–19]. Комбинации противоэпилептических препаратов дают дополнительное преимущество и одновременно очень большое количество побочных эффектов. Поэтому важно определить реалистичные ожидания лечения в группе трудно поддающихся лечению пациентов [15]. В случае отсутствия полного контроля над припадками при политерапии в максимальных дозах задача врача-эпилептолога состоит в подборе тех доз лекарств, при которых имеются минимальные побочные реакции и сохраняется оптимальный терапевтический эффект.

#### **Новый подход к терапии**

Применение в виде патогенетической терапии производных рапамицина (сиролимуса и эверолимуса) у пациентов с ТС повысило качество жизни и облегчило течение заболевания [19].

В клетках организма человека работает регулятор онкогенеза – сигнальный путь mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих). При ТС измененный белковый гамартин-туберинный комплекс утрачивает сдерживающее влияние на сигнальный путь mTOR и процессы синтеза белка, клеточный рост, размножение и миграция клеток, ангиогенез, метаболизм глюкозы становятся неуправляемыми и приводят к образованию опухолей на кожных покровах, в головном мозге, почках, сердце, глазах и в легких [4]. Ингибиторы mTOR (сиролимус или эверолимус) снижают патологическую активность пути mTOR у пациентов с ТС.

В исследованиях была доказана эффективность эверолимуса как противоопухолевого препарата и одновременно появились сведения о сопутствующем уменьшении количества эпилептических пароксизмов [19] и о медикаментозной ремиссии в 29–58% случаев при терапии в течение 22–48 месяцев [20, 21].

Эти исследования продемонстрировали, что ингибирование пути mTOR улучшает контроль над припадками у пациентов с ТС [19].

#### **Кетогенная диета**

У пациентов с ТС активно используется кетогенная диета. Применение этого вида немедикаментозной терапии имитирует в организме процессы, возникающие при голодании. При дефиците углеводов (глюкозы) происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный, при котором энергетическим субстратом служит окисление жирных кислот с накоплением продуктов метаболизма – кетонных тел.

Применяются три основных вида кетогенной диеты: классическая с использованием комбинации натуральных растительных и животных



жиров, Medium Chain Triglycerides – диета на основе среднецепочечных триглицеридов, и промежуточный вариант – Medium Chain Triglycerides – модифицированная диета [22].

При совместном применении кетогенной диеты и медикаментозной противоэпилептической терапии у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ТСК, частота припадков была снижена на 50% и более у 92% детей, из них у 67% было уменьшение частоты эпилептических пароксизмов на 90% и более в течение полугода и более наблюдения. Продолжительность применения кетогенной диеты составляла от 2 месяцев до 5 лет (в среднем 2 года). Поражение почек с выраженными функциональными нарушениями, субэпиндимальная гигантоклеточная астроцитома, малый вес пациентов, обусловленный неврологическим дефицитом, у пациентов с ТСК ограничивают применение кетогенной диеты [23].

### Хирургическое лечение

Хирургия эпилепсии, ассоциированной с ТС, весьма актуальна, учитывая высокий процент фармакорезистентного течения эпилептических припадков (до 70%) и их сочетание с нейропсихиатрическими расстройствами (до 90%). Наличие туберов в нескольких долях головного мозга у пациентов затрудняет идентификацию фокусов для определения объема оперативного вмешательства. Введение в практическую медицину Дэвидом Тейлором и его коллегами в 1971 г. понятия «фокальная кортикальная дисплазия» (ФКД), дальнейшее изучение ее гистопатологии, нейрорадиологических характеристик, совершенствование классифицирования позволило хирургическое лечение эпилепсии, в том числе ассоциированной с ТС, выполнять на более качественно высоком уровне [24].

В соответствии с классификацией ФКД 2011 г., разработанной группой специалистов Международной противоэпилептической лиги (The International League against Epilepsy (ILAE)), туберы при ТС можно отнести к ФКД тип IIb [24]. Классификация представлена в табл. 2.

**Таблица 2**  
**Классификация ФКД [24]**

Тип ФКД	Характеристика
ФКД Ia	аномальная слоистость (ламинирование) коры в радиальном направлении
ФКД Ib	аномальная слоистость (ламинирование) коры в тангенциальном направлении
ФКД Ic	аномальная слоистость (ламинирование) коры в тангенциальном и радиальном направлении
ФКД IIa	с дисморфическими нейронами
ФКД IIb	с дисморфическими нейронами и баллонными клетками
ФКД IIIa	аномалии ламинирования коры в сочетании с гиппокаммальным склерозом
ФКД IIIb	аномалии ламинирования коры в сочетании с глиальными или нейроглиальными опухолями
ФКД IIIc	аномалии ламинирования коры, прилегающие к сосудистой мальформации
ФКД IIId	аномалии ламинирования коры, смежные любому другому поражению, приобретенному в раннем детском возрасте (травмы, инфаркты, энцефалиты и др.)

К характерным признакам туберов относятся корковая дисламинация, причем слои коры невозможно идентифицировать, кроме первого, наличие баллонных клеток и дисморфических нейронов. Соединение в сером/белом веществе обычно размыто с увеличенными гетеротопическими нейронами в белом веществе. Также наблюдается уменьшение содержания миелина в белом веществе в сравнении с окружающими тканями.

Полиморфизм строения клубней и окружающих их зон отмечен при гистологических исследованиях. Индивидуальные схемы классификации для туберов еще не разработаны. Систематизация знаний о гистопатологии клубней откроет новые перспективы для понимания особенностей формирования коры в различные периоды эмбриогенеза у пациентов с ТС и их влияние на течение заболевания [25].

В настоящее время не существует единого мнения о зоне, инициирующей припадки у пациентов с ТС.

При помощи инвазивной ЭЭГ было доказано, что туберы со сниженным содержанием миелина не содержат эпилептогенной ткани. На МРТ в режиме T2 они усиливают сигнал и представляют собой очаги пониженной плотности в режиме T1 [26, 27]. Несколькими авторами было продемонстрировано, что эпилептические приступы в большей степени коррелируют с наличием дисморфных нейронов и менее – с наличием баллоновидных клеток в туберах [26, 28–31]. Другие авторы считают, что кальцинированные и кистоподобные туберы сопряжены с генерацией эпилептических приступов [26, 32]. Есть исследования, демонстрирующие наибольшую эпилептогенность туберов, которые окружены зоной фокальной кортикальной дисплазии, – эти изменения видны в режиме T2 и на изображениях в режиме FLAIR [26, 32, 33].

Отсутствие эффекта от приема не менее двух противозэпилептических средств является общепринятым критерием для применения хирургического лечения эпилепсии [8]. В связи с очень быстрым регрессом приобретенных психоэмоциональных реакций с момента возникновения припадков у детей с ТСК необходимо доказать фармако-резистентное течение эпилепсии у этих пациентов в короткие сроки. Это несложно сделать в течение короткого времени, учитывая высокую частоту припадков в сутки, их серийность и четко очерченные группы лекарственных средств, применяемых при ТСК (глюкокортикостероиды, вигабатрин и ингибиторы mTOR) [8].

Ранние сроки оперативного лечения показаны у пациентов с единственным устойчивым фокусом на ЭЭГ [26, 30–32]. При наличии у пациента нескольких видов припадков локализация эпилептогенных очагов вызывает серьезные затруднения.

В современных клиниках для локализации эпилептогенных зон на первом этапе производят подробный анализ истории болезни пациента с уточнением семиологии припадков и видео ЭЭГ-мониторирования с регистрацией всех видов эпилептических приступов, данных МРТ-исследования по программе эпилептологического сканирования. Следует отметить, что межприступные эпилептиформные разряды наилучшим образом локализуются во время REM-сна, в то время как ЭЭГ бодрствования и в фазу non-REM сна малоинформативны [8, 34].



При недостаточной информативности скальповых иктальных и межиктальных ЭЭГ для локализации фокуса используются интраоперационная электрокортикография во время резекции [8, 35–38] или экстраоперационные субдуральные или глубинные электроды с мониторингом всех видов припадков [8, 39–43].

Для локализации эпилептогенных областей также применяют позитронно-эмиссионную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, магнитоэнцефалографию [26].

Есть основания предполагать, что для определения исхода операции комбинация этих исследований может обладать более высокой положительной прогностической ценностью, чем отдельные тесты [26].

При наличии одного фокуса эпилептиформной активности вне функционально значимых зон обычно производится резекция тубера, при распространении эпилептогенной зоны на несколько долей одного полушария применяются мультилобарные резекции. В случае невозможности четко локализовать зону инициации приступов в височной, теменной и затылочных долях унилатерально возможна заднеквадрантная дисконнекция.

Впервые ход и результаты оперативного лечения эпилепсии у 7 пациентов с ТС были опубликованы в 1966 г. [26, 43]. В настоящее время каждый центр применяет свою оперативную стратегию. Есть группа специалистов, которые считают эпилептогенными только туберы [26,42] и в зону оперативного лечения включают только их. Другие авторы в эпилептогенную область, помимо туберов, включают зону коры, окружающую тубер, и резецируют весь комплекс [26, 38, 39].

Несмотря на разнообразие хирургических подходов опубликованные результаты оперативного лечения схожи: ремиссия припадков наблюдается у 60% прооперированных. Так, например, по данным Jansen (2007 г.), резекция эпилептогенных очагов остановила судороги у 57% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и уменьшила частоту приступов на >90% в 18% случаев [10].

Наилучший результат отмечен у пациентов с однопипными припадками, совпадающим фокусом эпилептической активности по данным скальповых иктальных, межиктальных и интракраниальных ЭЭГ, а также при выборе оперирующим хирургом долевой или мультилобарной резекции, а не туберотомии. Неблагоприятный исход наблюдался у пациентов с дебютом эпилепсии до 1 года, наличием инфантильных спазмов и тонических припадков в анамнезе, при сочетании умеренной или тяжелой умственной отсталости с мультифокальной эпилептической активностью в межприступном периоде [40]. Время направления пациента на оперативное лечение относится к факторам, влияющим на конечные результаты [8].

Исследования в различных странах доказали, что раннее оперативное вмешательство с благоприятными результатами по Engel значительно улучшает когнитивное развитие пациентов и снижает риск развития нарушений поведения аутистического спектра [26].

### **Стимуляция блуждающего нерва**

Пациентам с ТСК старше 12 лет, страдающим фокальной формой фармакорезистентной эпилепсии и не являющимся кандидатами для

интракраниальной хирургии эпилепсии, может быть предложена стимуляция блуждающего нерва (Vagus Nerve Stimulation – VNS). Механизмы противосудорожного действия VNS Therapy до конца не выяснены. Предполагается, что изменяется активность нейротрансмиттеров, усиливается высвобождение норэпинефрина, GABA, серотонина, аспартата и увеличивается кровоток в таламусе и коре головного мозга.

По результатам литературного обзора, выполненного Wang T.T. и Zhou D. в 2015 г., на фоне стимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ТСК, отмечено урежение припадков на 35% в течение 1 года и на 45% и более в течение последующих 3 лет. Следует отметить, что критериями исключения у этой группы пациентов являются тяжелые поведенческие нарушения и интеллектуальные проблемы, а также сердечные аритмии, наличие в анамнезе дизавтономии, диспноэ, язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, вазовагальных обмороков, хронической дисфонии и наличие единственного блуждающего нерва. Относительно сохранная фразовая речь необходима для того, чтобы вовремя предупредить врача о побочных эффектах терапии в виде дисфонии, усиления кашля, фарингита, парестезий, диспноэ, диспепсии, тошноты, ларингоспазма [44].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая данный обзор литературы, посвященный вопросам лечения симптоматической эпилепсии при ТСК, можно сделать вывод, что ведение данной группы пациентов требует мультидисциплинарного подхода, включающего в себя консервативное и хирургическое лечение. Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия эпилепсии при ТСК улучшают прогноз относительно заболевания и качества жизни пациентов в дальнейшем.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Aikardi ZH. (2011) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Zabolevaniya nervnoi sistemi u detei* [Diseases of the nervous system in children]. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119.
2. Petruhin A. (2008) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Klinicheskaya detskaya neurologiya* [Clinical pediatric neurology]. Moscow: «Publishing House "Medicine"», pp. 532–540.
3. Muhin K., Petruhin A., Holin A. (2011) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromi u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServisLtd., pp. 176–222.
4. Curatolo P., Moavero R., Petrus J de Vries (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, vol. 14, pp. 733–45.
5. Dorofeeva M., Saharova O. (2012) Put' signal'noi peredachi PI3K/Akt/mTOR – kak mishen' patogeneticheskoi terapii rasseyannogo skleroza [The path of signal transmission PI3K/Akt/mTOR as a target of pathogenetic therapy of multiple sclerosis]. *Medical advice*, no 1, pp. 91–100.
6. Krueger D., Care M., Agricola K., Tudor C., Mays M., Franz D.N. (2013) Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*, vol. 80, no 5, pp. 474–580.





7. Chu-Shore C.J., Major P, Camposano S. (2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1236–41.
8. Duchowny M., Harvey S.A., Weiner H. (2015) *Tuberous sclerosis. Pediatric epilepsy surgery (Etiology and epilepsy surgery)*. Berlin, pp. 167–174.
9. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M., Seri S. (2005) Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *Child Neurology*, vol. 20, no 4, pp. 318–325.
10. Jansen F.E., Van Huffelen A.C., Van Rijen P.C., Leijten F.S.S., Jennekens-Schinkel A., Gosselaar P., Van Nieuwenhuizen (2007) Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: The Dutch experience. *Seizure*, vol. 16, pp. 445–53.
11. Curatolo P., Joźwiak S., Nabbout R. (2012) Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European journal of Pediatric Neurology*, vol. 16, pp. 582–586.
12. Yates J.R. (2006) Tuberous sclerosis. *European journal human genetics*, vol. 14, no 73, pp. 165.
13. Joźwiak S. (2011) Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European journal of Pediatric Neurology*, vol. 15, no 31, pp. 424.
14. Bombardieri R. (2010) Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *European journal of Pediatric Neurology*, vol. 14, no 9, pp. 146.
15. Moavero R., Cerninara C., Curatolo P. (2010) Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges. *Childs Neurology Syst*, vol. 26, no 11, pp. 1495–1504.
16. O'Callaghan F.J. (2004) The relation of infantile spasms, tubers and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*, vol. 89, no 3, pp. 530.
17. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. (2011) Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European journal of Paediatric Neurology*, vol. 15, no 5, pp. 424–31.
18. Józwiak S., Domańska-Pakieła D., Kotulska K. (2007) Treatment before seizures: new indications for antiepileptic therapy in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 48, no 8.
19. Gipson T.T., Michael V. (2017) New insights into the pathogenesis and prevention of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders. *F1000Research 2017*, 6 (F1000 Faculty Rev): 859. doi: 10.12688/f1000research.11110.1
20. Krueger D.A., Wilfong A.A., Mays M. (2016) Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology*, vol. 87, no 23, pp. 2408.
21. Samueli S., Abraham K., Dressler A. (2016) Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC-associated epilepsy – Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, no 1, pp. 145.
22. Hartman A., Vining E. (2007) Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 48, pp. 31–42.
23. Eric H. Kossoff, Elizabeth A. Thiele, Heidi H. Pfeifer, Jane R. McGrogan, John M. Freeman (2005) *Tuberous Sclerosis Complex and the Ketogenic Diet*. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00266.x
24. Blumcke I., A. Muhlechner A. (2011) Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system – practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee. *Clinical Neuropathology*, vol. 30, no 4, pp. 164–177.
25. Peter B. Crino (2015) *mTOR Signaling in Epilepsy: Insights from Malformations of Cortical Development*. a022442. doi: 10.1101/cshperspect.a022442.
26. Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. (2015) Epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Pediatric Neurology*, vol. 10, no 1, pp. 40–46. doi: 10.17650/2073-8803-2015-1-40-46.
27. Major P., Rakowski S., Simon M.V. (2009) Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia*, vol. 50, no 1, pp. 147–54.
28. André V.M., Cepeda C., Vinters H.V. (2010) Interneurons, GABAA currents, and subunit composition of the GABAA receptor in type I and type II cortical dysplasia. *Epilepsia*, vol. 51, no 3, pp. 166–70.

29. Boonyapisit K., Najm I., Klem G. (2003) Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: Direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*, vol. 44, no 1, pp. 69–76.
30. Jansen F.E., van Huffelen A.C., BourezSwart M., van Nieuwenhuizen O. (2005) Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 46, no 3, pp. 415–9.
31. Lachhwani D.K., Pestana E., Gupta A. (2005) Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology*, vol. 64, no 9, pp. 1651–4.
32. Van der Heide A., van Huffelen A.C., Spetgens W.P. (2010) Identification of the epileptogenic zone in patients with tuberous sclerosis: concordance of interictal and ictal epileptiform activity. *Clinical neurophysiology*, vol. 121, no 6, pp. 842–7.
33. Cepeda C., André V.M., Flores-Hernández J. (2005) Pediatric cortical dysplasia: correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. *Dev Neurosci*, vol. 27, no 1, pp. 59–76.
34. Cepeda C., André V.M., Levine M.S. (2006) Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: The dysmature cerebral development hypothesis. *Epilepsy Behav*, vol. 9, no 2, pp. 219–35.
35. Chu-Shore C.J., Major P., Montenegro M., Thiele E. (2009) Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, vol. 72, no 13, pp. 1165–9.
36. Jahoda A., Krsek P., Marusic P. (2010) Surgical strategies in tuberous sclerosis patients: effectiveness of extended tuberectomies. *Epilepsia*, vol. 51, no 4, pp. 31.
37. Ochi A., Hung R., Weiss S. (2011) Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 52, pp. 94.
38. Avellino A.M., Berger M.S., Rostomily R.C., Shaw C.M., Ojemann G.A. (1997) Surgical management and seizure outcome in patients with tuberous sclerosis. *Neurology surgery*, vol. 87, no 6, pp. 391.
39. Weiner H.L., Carlson C., Ridgway E.B. (2006) Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics*, vol. 117, pp. 502.
40. Carlson C., Teutonico F., Elliott R.E. (2011) Bilateral invasive electroencephalography in patients with tuberous sclerosis complex: a path to surgery? *Neurology surgery Pediatrics*, vol. 7, no 30, pp. 421.
41. Mohamed A.R., Bailey C.A., Freeman J.L., Maixner W., Jackson G.D., Harvey A.S. (2012) Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology*, vol. 79, no 57, pp. 2249.
42. Krsek P., Jahodova A., Kyncl M. (2013) Predictors of seizure-free outcome after surgery for tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 54, no 21, pp. 1913.
43. Perot P., Weir B., Rasmussen T. (1966) Tuberous sclerosis: surgical therapy for seizures. *Arch Neurol*, vol. 15, pp. 498–506.
44. Wang T.T., Zhou D. (2016) Non invasive treatment options for focal cortical dysplasia. *Experimental and therapeutic medicine*, vol. 11, no 5, pp. 1537–1541.

---

Поступила/Received: 29.01.2018  
Контакты/Contacts: bela.sveta@mail.ru