

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная
Европа

www.neuro.recipe.by

2019, том 9, № 1

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 459

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50
e-mail: neuro@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18185-6985Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201

Директор Евтушенко Л.А.
Контакты:
Тел.: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01234
ведомственный индекс 012342

ГП «Пресса» (Украина)
индекс 60208

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»
(Российская Федерация)
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)
АО «Летувос паштас» (Литва)
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)
Фирма INDEX (Болгария)
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина».

Электронная версия журнала доступна
на сайте www.neuro.recipe.by,
в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 11.02.2019.
Тираж в Беларуси 1000 экз.
Тираж в Украине 2800 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2019

Беларусь

Украина

Главный редактор
Лихачев Сергей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Алексеенко Ю.В., канд. мед. наук (Витебск),
Астапенко А.В., канд. мед. наук (Минск),
Капацевич С.В., канд. мед. наук (Минск),
Короткевич Е.А., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Кулеш С.Д., канд. мед. наук (Гродно),
Латышева В.Я., д-р мед. наук, проф. (Гомель),
Недзведзь Г.К., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Нечипуренко Н.И., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Рушечвич Ю.Н., канд. мед. наук (Минск),
Сидорович Р.Р., д-р мед. наук (Минск),
Смеянович А.Ф., д-р мед. наук, академик НАН РБ (Минск),
Смычек В.Б., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Танин А.Л., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Федулов А.С., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Хмара М.Е., д-р мед. наук (Минск),
Шалькевич Л.В., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Шанько Ю.Г., член-корр. НАН РБ,
д-р мед. наук, проф. (Минск)

Редакционный совет:

Бельская Г.Н., д-р мед. наук, проф. (Челябинск, Россия),
Голубев В.Л., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Иллариошкин С.Н., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Мирджурев Э.М., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан),
Нурджуаев Е.С., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан),
Рахмонов Р.А., д-р мед. наук, проф. (Душанбе, Таджикистан),
Спирин Н.Н., д-р мед. наук, проф. (Ярославль, Россия),
Федорова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Шабалов В.А., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Яхно Н.Н., д-р мед. наук, проф., академик РАМН (Москва, Россия),
Hilz M.J., проф. (Эрланген, Германия),
Miglane E., проф. (Рига, Латвия),
Miller A., проф. (Рига, Латвия),
Vaitkaus A., проф. (Каунас, Литва),
Schwab S., проф. (Эрланген, Германия)

Главный редактор
Слободин Татьяна Николаевна,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Бачинская Н.Ю. д-р мед. наук, проф. (Киев),
Возняк А.М. канд. мед. наук, доц. (Киев),
Гриб В.А., д-р мед. наук, проф. (Ивано-Франковск),
Григорова И.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Девиняк О.Т., канд. фарм. наук, доц. (Ужгород),
Дзяк Л.А., д-р мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины
(Днепр),
Козёлкин А.А., д-р мед. наук, проф. (Запорожье),
Кузнецов В.В., д-р мед. наук (Киев),
Литвиненко Н.В., д-р мед. наук, проф. (Полтава),
Морозова О.Г., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Мяловицкая Е.А., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Марьенко Л.Б., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Орос М.М., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Паенок А.В., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Пашковский В.И. (Днепр),
Пашковский В.М., д-р мед. наук (Черновцы),
Сон А.С., д-р мед. наук, проф. (Одесса),
Товажнянская Е.Л., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Третьякова А.И., д-р мед. наук (Киев),
Черенко Т.М., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Шкробот С.И., д-р мед. наук, проф. (Тернополь),
Ярошевский А.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков)

Редакционный совет:

Головченко Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead (США),
Карабань И.Н., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Кузнецова С.М., д-р мед. наук, проф.,
член-корр. НАМН Украины (Киев),
Смоланка В.И., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Цимбалюк В.И., д-р мед. наук, проф.,
президент НАН Украины (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели

В оформлении обложки использовано фото с сайта www.jackdevant.com

International scientific journal

NEUROLOGY and Neurosurgery

Eastern Europe

Nevrologija i nevrohirurgija Vostochnaja Evropa

www.neuro.recipe.by

2019, volume 9, № 1

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 459

Founder:
UE "Professional Editions",
"Republican Scientific and Practical Centre
of Neurology and Neurosurgery"
of Ministry of Health of the Republic of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
phone: +375 (17) 322 16 78
e-mail: neuro@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18185-6985R

Founder:
UE "Professional Editions"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"

Director Evtushenko L.
Contacts:
phone: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:

Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 01234
departmental index – 012342

SE "Press"(Ukraine)
index 60208

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "North-West Agency «Pressinform»"
(Russian Federation)
LLC "Informnauka" (Russian Federation)
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)
SE "Poshta Moldovey"(Moldova)
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine".

The electronic version of the journal
is available on www.neuro.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and publishing house representation in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 11.02.2019.
Circulation in Belarus is 1000 copies.
Circulation in Ukraine is 2800 copies.
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Neurology and neurosurgery Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

Belarus

Ukraine

Editor-in-chief Likhachev Sergey,
D. Med. Sci., Professor

Editor-in-chief Slobodin Tatiana,
D. Med. Sci., Professor

Edition council:

Alekseenko Yu., PhD in Med. Sci. (Vitebsk),
Astapenko A., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Kapacevich S., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Korotkevich E., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Kulesh S., PhD in Med. Sci. (Grodno),
Latysheva V., D. Med. Sci., Professor (Gomel),
Nedz'vedz' G., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Nechipurenko N., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Rushkevich Yu., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Sidorovich R., D. Med. Sci., (Minsk),
Smeyanovich R., D. Med. Sci., Akkad. of NAS of Belarus (Minsk),
Smychek V., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Tanin A., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Fedulov A., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Chmara M., D. Med. Sci. (Minsk),
Shalkevich L., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Shan'ko Yu., fellow of NAS of Belarus,
D. Med. Sci., Professor (Minsk)

Editorial board:

Bel'skaya G., D. Med. Sci., Professor (Russia, Chelyabinsk),
Golubev V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Illarionov S., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Mirdzhuraev E., D. Med. Sci., Professor (Uzbekistan, Tashkent),
Nurguzhayev E., D. Med. Sci., Professor (Kazakhstan, Almaty),
Rahmonov R., D. Med. Sci., Professor (Tajikistan, Dushanbe),
Spirin N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Yaroslavl),
Fedorova N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Shabalov V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Yahno N., D. Med. Sci., Professor,
member of the Russian Academy of Sciences (Russia, Moscow),
Hilz M.J., Professor (Germany, Erlangen),
Miglani E., Professor (Riga, Latvia),
Miller A., Professor (Riga, Latvia),
Vaitkaus A., Professor (Kaunas, Lithuania),
Schwab S., Professor (Germany, Erlangen)

Edition council:

Bachinskaya N., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Voznyak O., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv),
Gryb V., D. Med. Sci., Professor (Ivano-Frankivsk),
Grygorova I., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Dzyak L., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Dnepr),
Devyniak O., PhD in Pharm. Sci., Assoc. Prof. (Uzhgorod),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kozyolkin O., D. Med. Sci., Professor (Zaporozhye),
Kuznetsov V., D. Med. Sci. (Kyiv),
Lytvynenko N., D. Med. Sci., Professor (Poltava),
Morozova O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Myalovitskaya O., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Maryenko L., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Oros M., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Payenok A., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Pashkovskiy V. (Dnepr),
Pashkovskiy V., PhD in Med. Sci., Professor (Chernovtsy),
Son A., D. Med. Sci., Professor (Odessa),
Tovazhnyanska O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Tretyakova A., D. Med. Sci. (Kyiv),
Cherenko T., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Shkrobot S., D. Med. Sci., Professor (Ternopil),
Yaroshevskiy O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv)

Editorial board:

Golovchenko Yu., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead(USA),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kuznetsova S., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Kyiv),
Smolanka V., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Tsimbalyuk V., D. Med. Sci., Professor,
President of NAS of Ukraine (Kyiv)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Дорогие коллеги!

Наступил новый год. Что мы ждем от него? Я как ученый хотел бы увидеть дальнейшее развитие научной мысли, появление новых методов диагностики и лечения таких непростых нервных болезней. Развитие науки – это также появление новых сертифицированных научных журналов, это значимое число важных статей, подготовленных неврологами и нейрохирургами. А еще это подготовка научных кадров высшей квалификации – кандидатов и докторов медицинских наук. Хотелось бы остановиться на этом последнем пункте. Все мы знаем, насколько значим труд по написанию докторской диссертации. В 2018 году были подготовлены и защищены диссертационные работы двумя высококлассными специалистами – д. м. н. Эмилией Константиновной Сидорович и д. м. н. Ольгой Анатольевной Алениковой. Они значительно усилили диагностическую мощь неврологов Беларуси. Они также, безусловно, примут активное участие в подготовке кадров в стране.

В 2019 году мы ожидаем пополнение: к работе по защите докторских диссертаций вплотную подошли к. м. н. Т.Н. Чернуха, к. м. н. Ю.Н. Рушкевич, к. м. н. И.П. Марьенко, к. м. н. А.В. Борисов. Пожелаем им удачи! И пусть 2019 год будет благополучным для всех нас.

Главный редактор в Беларуси
профессор Сергей Алексеевич Лихачев



Оригинальные исследования

Кетогенная диета как эффективный немедикаментозный метод лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с эпилептическим синдромом, индуцированным фебрильной инфекцией (FIRES): собственный опыт
Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В., Козырева И.В., Емельяничук Е.В.8

Возможности технологии виртуальной реальности в диагностике и восстановлении функции равновесия: анализ собственных наблюдений
Марьенко И.П., Лихачев С.А., Можейко М.П., Юрченко М.В., Суша Н.А., Иваницкий Е.С., Качановский А.В., Чарыкова И.А., Филипович Л.В.28

Влияние клеточной терапии на нейрофизиологические показатели у детей с детским церебральным параличом
Шалькевич Л.В., Остроушко Д.В., Исайкина Я.И., Яковлев А.Н., Тришина Ю.В.36

Обзоры и лекции

Современные представления об этиопатогенезе и таргетной терапии при туберозном склерозном комплексе
Лихачев С.А., Белая С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В., Попко Р.П.46

Нейрооптикомиелит: новые данные о патогенезе, методах диагностики и лечения, современные взгляды на место патологии в структуре заболеваний нервной системы и критерии постановки диагноза
Макаров С.А., Пашковский В.И., Переева Е.И.60

Вторичный бактериальный гнойный менингит
Кубраков К.М., Мизунова В.А.73

Поясничный спинальный стеноз: диагностика и лечение
Лихачев С.А., Кириленко С.И., Добыш А.А., Житкевич Т.В.88

Вертебральная инфекция: спондилодисцит, спинальный эпидурит
Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Смирнов И.И., Истрелов А.К., Мухин А.С., Симонов А.Е., Яксаргин А.В. 100

Современные подходы к организации медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения
Петельский Ю.В., Кулеш С.Д.115

Применение лекарственных средств

Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции
Голубовская О.А., Гудзенко О.А., Шестакова И.В., Гайнутдинова Т.И., Левчук О.О.128

Опыт применения миорелаксанта центрального действия Реблакс (тиоколлаксозид) в лечении вертеброгенных дорсалгий
Редута В.В., Редута Е.В.139

Болезнь мелких сосудов
Авдей Г.М. 145

Эффективность и безопасность применения стандартизированных экстрактов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*) при депрессии легкой и умеренной степени тяжести
Горева А.В., Чеборака Т.А.153

Нейрогалерея

Характерные изменения при нейровизуализации у пациента с диагнозом врожденной аномалии головного мозга в виде подкорковой ленточной гетеротопии в обоих полушариях, симптоматической эпилепсии с наличием частых фокальных с сенсорной аурой, редких двусторонних генерализованных тонико-клонических приступов
Лихачев С.А., Астапенко А.В., Корбут Т.В., Науменко Д.В., Брант Е.В.162

Характерные изменения при нейровизуализации у пациента с диагнозом гипопаратиреоза
Лихачев С.А., Астапенко А.В., Корбут Т.В., Науменко Д.В., Брант Е.В. 164

Original Researches

Ketogenic Diet as an Effective
Non-Pharmacological Treatment of Drug
Resistant Epilepsy in Children with Febrile
Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES):
Personal Experience
*Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S.,
Belaja S., Svinkovskaya T., Kozyreva I.,
Emelyanchik E.*8

Possibilities of Virtual Reality Technology
in Diagnostics and Rehabilitation of Balance
Function: Analysis of Own Results
*Maryenko I., Mozheiko M., Likhachev S.,
Yurchenko M., Susha N., Ivanitsky E.,
Kachanovsky A., Charykava I.,
Filipovich L.*28

Influence of Cellular Therapy
on Electroneurophysiological Parameters
in Children with Children's Cerebral Palsy
*Shalkevich L., Ostroushko D.,
Isaykina Ya., Yakovlev A.,
Trishina Y.*36

Reviews and Lectures
Modern Concepts of Etiopathogenesis
and Targeted Therapy of Tuberculous
Sclerosis Complex
*Likhachev S., Belaja S., Kulikova S.,
Zaitsev I., Kozireva I., Popko R.*46

Neuromyelitis Optica: New Data about
Pathogenesis, Methods of Diagnostic
and Treatment, Current Views
about the Place of this Pathology
in Structure of Neurological Diseases
and Criteria of Diagnosis
*Makarov S., Pashkovskiy V.,
Perveieva K.*60

Secondary Purulent Bacterial Meningitis
Kubrakov K., Migunova V.73

Lumbar Spinal Stenosis:
Diagnosis and Treatment
*Likhachev S., Kirilenko S., Dobysh A.,
Zhitkevich T.*88

Vertebral Infection: Spondylodiscitis,
Spinal Epiduritis
*Yarikov A., Perlmutter O., Fraerman A.,
Smirnov I., Istrellov A., Muhin A.,
Simonov A., Yaksargin A.* 100

Modern Approaches to the Organization
of Medical Care to Patients with Acute
Cerebrovascular Events
Piatelski Yu., Kulesh S. 115

Drugs Applying
Post-Infectious Asthenic Syndrome:
Ways of Correction
*Golubovska O., Gudzenko O.,
Shestakova I., Gainutdinova T.,
Levchuk O.* 128

Experience in the Use of Centrally
Acting Muscle Relaxant Reblaks
(Thiocolchicoside) in the Treatment
of Vertebral Dorsalgia
Reduto V., Reduto E. 139

Small Vessel Disease
Audzei G. 145

The Efficacy and Safety of Standardized
St. John's Wort (*Hypericum Perforatum* L.)
Extracts in Treatment of Mild to Moderate
Depression
Goreva G., Cheboraka T. 153

Neurogaleria
Characteristic Changes in Neuroimaging
of a Patient with a Diagnosis of Congenital
Anomaly of the Brain in the Form
of Subcortical Tape Heterotopia
in Both Hemispheres. Symptomatic
Epilepsy with Frequent Focal Sensory Aura,
Rare Bilateral Generalized Tonic-Clonic Seizures
*Likhachev S., Astapenko A., Korbut T.,
Naumenko D., Brant E.* 162

Specific Changes Seen on MRI
in a Patient with Hypoparathyroidism
*Likhachev S., Astapenko A., Korbut T.,
Naumenko D., Brant E.* 164

Лихачев С.А., Белая С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В., Попко Р.П.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Belaja S., Kulikova S., Zautsev I., Kozireva I., Popko R.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Современные представления об этиопатогенезе и таргетной терапии при туберозном склерозном комплексе

Modern Concepts of Etiopathogenesis and Targeted Therapy
of Tuberous Sclerosis Complex

Резюме

Туберозный склерозный комплекс (ТСК) – это факоматоз с поражением гамартомами центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, с аутосомно-доминантным типом наследования. В статье представлен обзор литературы по современному представлению об этиологии, патогенезе (дизрегуляции сигнального пути mTOR), онкогенезе, эпиптогенезе и таргетной терапии ТСК лекарственными средствами из группы рапамицина, описана их эффективность и безопасность при лечении доброкачественных опухолей головного мозга и почек, фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированных с туберозным склерозным комплексом.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, сигнальный путь mTOR, ингибиторы сигнального пути mTOR, рапамицин, эверолимус, сиролимус.

Abstract

The tuberous sclerosis complex (TSC) is phacomatosis with an autosomal dominant inheritance, that results in hamartomas of the central nervous system, eyes, kidneys, heart, lungs, and other organs. This article presents a literature review about the modern understanding of the etiology, pathogenesis (dysregulation of the mTOR signaling pathway), oncogenesis, epileptogenesis, and targeted therapy of TSC with rapamycin drugs, their efficacy and safety in the treatment of benign brain and kidney tumors, pharmaco-resistant epilepsy, associates with tuberous sclerosis complex.

Keywords: tuberous sclerosis complex, mTOR signaling pathway, mTOR signaling pathway inhibitors, rapamycin, everolimus, sirolimus.

Факоматозы (от греч. phakos – пятно) – группа наследственных нейрокожных синдромов, проявляющаяся дисплазиями кожных покровов, нервной системы, глаз и внутренних органов. Наличие гипер- или гипопигментных пятен на коже или сетчатке глаза относится к обязательным симптомам для этой группы заболеваний. Термин «факоматоз» был



предложен нидерландским офтальмологом J. van der Hoeve в 1923 г. Туберозный склерозный комплекс (ТСК), или туберозный склероз, болезнь Бурневиля, относится к факоматозам с гамартным поражением центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-й пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью, с распространенностью 1:14 000 – 1:25 000 населения [1–3].

Этиология ТСК. В 1880 г. D.V. Bourneville впервые описал склероз борозд и множественные туберы (клубни) в головного мозга у четырехлетней девочки, которая при жизни страдала эпилептическими припадками, задержкой психоречевого развития, на коже были изменения по типу *acne rosacea*, в сердце – сердечные шумы. Затем совместно с E. Brissaud впервые опубликовал предположение о едином генезе поражения почек, мозга и сердца у этого ребенка. В 1908 г. H. Vogt сформулировал триаду клинических признаков туберозного склероза: эпилепсия, умственная отсталость и "*adenoma sebaceum*", в 1920 г. J. van der Hoeve впервые применил термин «туберозный склерозный комплекс». В 1987 г. две научные группы (Fryer и соавт. и Northrup и соавт.) открыли ген, супрессор опухолевого роста TSC1, кодирующий белок гамартин, в 1992 г. Kandt и соавт. идентифицировали ген TSC2, кодирующий белок туберин, мутации в которых обеспечивают клинические проявления ТСК до 85% случаев [4]. У 15–20% пациентов с ТСК, у которых не выявлены мутации в генах TSC1 или TSC2 при обычном тестировании, обычно имеются соматический мозаицизм и интронные мутации в тех же генах [5].

Сигнальный путь mTOR. Открытие генов TSC1 и TSC2 и кодируемого ими активного белкового комплекса гамартин/туберин позволило ученым детально исследовать каскады белковых реакций, играющих значительную роль в патогенезе туберозного склерозного комплекса. Наибольший интерес представляет внутриклеточный регулятор онкогенеза – сигнальный путь mTOR, центральным звеном которого является серин-треониновая киназа mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих [6]. Система сигнального пути mTOR биохимически анализирует информацию от нутриентов (глюкозы, аминокислот, жирных кислот и кислорода) с поверхности клеток и с помощью каскада белковых реакций, регулирующих синтез белка внутри клеток, контролирует рост клеток, пролиферацию и другие клеточные функции. Активность сигнального пути mTOR регулируется комплексом реакций тормозящего и активирующего фосфорилирования, связывания белка mTOR с дополнительными белками цитоплазмы. Эти регуляторные механизмы в свою очередь находятся под контролем различных сенсоров и сигнальных путей. К положительным регуляторам пути mTOR относятся разветвленные аминокислоты, ростовые факторы, которые согласуют рост клеток с наличием клеточного строительного материала внутри них. Важным положительным регулятором является содержание глюкозы, благодаря которой организм может соотносить рост клетки с ее энергетическим состоянием. К наиболее значимым негативным регуляторам пути mTOR относятся сигнальный путь аутофагии и сигнальный путь гипоксии. Аутофагия представляет собой процесс, посредством которого клетки обновляют свою цитоплазму, избавляются от избыточных

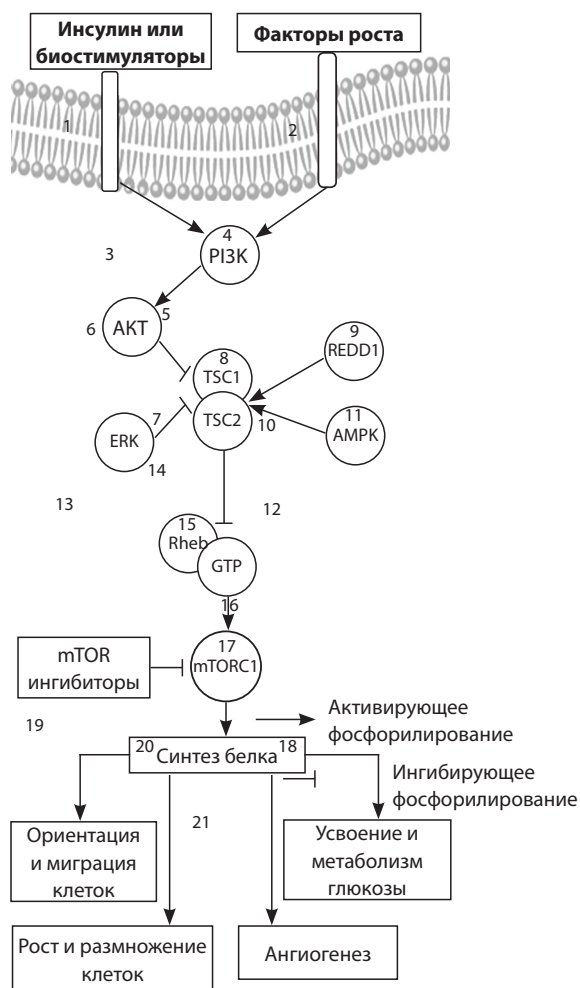


Рис. 1. Сигнальный путь онкогенеза mTOR и патогенез TSC

Примечания:

PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) – фосфатидинозитол-3-киназа.

AKT (protein kinase B) – протеин киназа B.

ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) – внеклеточная протеинкиназа, регулируемая внешними сигналами.

REDD1 (regulated in development and DNA damage responses) – регулятор развития и реакций повреждения ДНК.

AMPK (AMP-activated protein kinase) – протеинкиназа, активированная АМФ, активирующее фосфорилирование на комплексе гамартин/туберин.

Rheb (Ras homologue enriched in brain) – гомолог RAS, определяемый в большом количестве в головном мозге.

GTP – ГТФ-аза.

mTORC1 (mTOR complex1) – mTOR комплекс 1.

mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих.

Инсулин или биостимуляторы (1) и факторы роста (2) через сайт активирующего фосфорилирования (3) воздействуют на PI3K (4). Активированная PI3K (4) путем фосфорилирования (5) активирует AKT (6), которая оказывает тормозное влияние (7) на комплекс TSC1-TSC2 (8). REDD1 (9) и AMPK (11) оказывают активирующее воздействие (10 и 12) на комплекс TSC1-TSC2 (8). ERK (13) через сайт тормозного фосфорилирования (14) снижает активность комплекса TSC1-TSC2 (8). Комплекс TSC1-TSC2 (8) подавляет активность (15) Rheb и GTP (16). Комплекс Rheb и GTP (16) через сайт активирующего фосфорилирования (17) влияет на активность mTORC1 (18).



или дефектных органелл и/или переваривают их в качестве дополнительного источника энергии. Сигнальный путь аутофагии запускается голоданием, стрессом или недостатком факторов роста. Сигнальный путь гипоксии, т. е. чувствительность клеток к содержанию кислорода, является важным механизмом, контролирующим ангиогенез в организме [7].

Из вышеизложенной информации следует, что адекватная деятельность сигнального пути mTOR совместно с другими системами сигнальных путей важна для нормального развития и функционирования клеток и тканей в организме.

Работа сигнального пути mTOR в клетках нервной системы имеет свои особенности на всех стадиях развития и функционирования нервной ткани. Деятельность пути mTOR в нейронах зависит от уровня активности нервной системы организма в целом [8]. На животных моделях было доказано влияние активности рецепторов нейротрансмиттеров на функцию пути mTOR, это рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и рецепторы, связанные с G-белком (μ -опиоидные, дофаминергические, метаботропные глутаматные, каннабиноидные и серотониновые) [8, 24]. Были получены доказательства, что mTOR-путь играет ключевую роль в развитии коры головного мозга (регулируя пролиферацию клеток, рост, аутофагию, апоптоз и миграцию) и что его aberrантная сигнализация может нарушать кортикогенез [8, 9]. За последнее десятилетие ученые подтвердили существенное значение пути mTOR при развитии нервной системы, особенно в поддержании в недифференцированном состоянии пула нейронных стволовых клеток, в адекватном развитии аксонов и дендритов, в правильной дифференциации нейронов и астроцитов, а также в развитии линии олигодендроцитов. Имеются свидетельства, что миелинизация ЦНС в основном зависит от mTORC1 и что сбалансированная активность mTOR необходима для адекватного течения этого процесса в нервной системе [8]. На рис. 1 отражен каскад биохимических превращений белковых компонентов сигнального пути mTOR, точки приложения регуляторов пути, а также влияние внутриклеточного синтеза белка на развитие, дифференцировку, строение и функционирование нормальных клеток и тканей в организме (по Paolo Curatolo и соавт., 2008).

Онкогенез при ТСК. При ТСК аномальный гамартин-тубериновый комплекс не оказывает тормозящего воздействия на активность сигнального пути mTOR. Процессы развития, роста, дифференцировки, миграции клеток, васкулогенез, метаболизм глюкозы выходят из-под контроля, происходит образование опухолей на кожных покровах, в головном мозге, почках, сердце, глазах, легких.

Для объяснения онкогенеза при ТСК используется модель «двойного удара» Кнудсона (Knudson's two-hit model of oncogenesis, 1971), в соответствии с которой для клинических проявлений заболевания необходима инактивация обеих аллелей генов TSC1 и/или TSC2. В этом случае кодируемый ими гамартин-тубериновый комплекс становится аномальным, не выполняющим свою супрессорную функцию на сигнальный путь онкогенеза.

При наследственных и спорадических формах заболевания клиническая манифестация происходит различными способами. При наследственной форме заболевания мутация напрямую приводит к формированию опухолевого фенотипа. При спорадическом заболевании для опухолевой трансформации необходимы два генетических события, по одному в каждой копии генов. Первую, инактивированную «дикую» аллель пациент имеет с рождения, «вторым ударом» могут служить независимые многоочаговые соматические мутации в виде делеции с потерей прилежащих участков хромосом, которые описаны как потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), приобретаемые в процессе жизни пациента.

В онкогенезе при ТСК описана гипотеза «доброкачественного метастазирования». Предполагается, что клетки с однотипной мутацией в генах TSC1 или TSC2 могут путешествовать в легкие от почечной ангиомиолипомы [6, 10]. Эта гипотеза подтверждается тем, что TSC2-дефектные гладкомышечные клетки имеют более высокий миграционный потенциал, чем нормальные клетки в пробирке, и у большинства пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких, ассоциированным с ТСК, имеются большие, возможно, метастазогенные, ангиомиолипомы почек [6].

Эпилептогенез при ТСК. Пациенты с ТСК в 85–95% случаев страдают эпилепсией [1–3, 11]. При ТСК эпилепсия протекает в виде эпилептических энцефалопатий (синдромы Веста и Леннокса – Гасто) и симптоматической фокальной эпилепсии, фармакорезистентное течение наблюдается у 2/3 пациентов [11–14]. Патология головного мозга при ТСК представлена в виде трех основных вариантов поражения: субэпендимальные узелки, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома и туберы (клубни) [8, 15, 16]. Считается, что именно туберы представляют морфологический субстрат эпилепсии у пациентов с ТСК [8, 17, 18]. Образование большей части корковых клубней при ТСК можно объяснить классической мутационной моделью «двойного удара» [8, 19], однако есть исследования, доказывающие, что моноаллельной мутации может быть достаточно для развития туберов [8, 21]. Корковые клубни могут быть обнаружены пренатально с 7-й по 20-ю неделю внутриутробного развития плода [8]. Кортикальные клубни представляют собой единичные либо чаще множественные фокальные пороки развития головного мозга. Это участки с выраженным нарушением слоистости коры, с дисморфичными нейронами, гигантскими баллонными клетками и реактивными астроцитами [8, 15, 16]. Дисморфичные нейроны, гигантские клетки в туберах характеризуются аномальной морфологией, ориентацией и аномально большими размерами; они экспрессируют как нейрональные, так и незрелые глиальные маркеры, что указывает на неспособность этих клеток к полной дифференцировке [8, 22, 23]. Иммуногистохимические исследования резецированных эпилептогенных туберов показали повышенное количество субстанции р70S6 и рибосомного белка S6 (pS6), что свидетельствует о патологически повышенной активности пути mTOR и доказывает участие дизрегуляции сигнального пути mTOR в эпилептогенезе при ТСК [8]. Есть исследования, подтверждающие повышенную активность пути TORC1 в эмбриональных клубнях [8, 24, 25]. В данное время существует



все больше доказательств, что кортикальные клубни являются динамической структурой, эволюционирующей с возрастом пациента [8, 26]. Появились свидетельства активного участия в эпилептогенном процессе при ТСК перитуберальной коры [8, 27, 28]. С помощью интраоперационного ЭЭГ-мониторинга показано, что иктальные и интериктальные эпилептиформные разряды из центра эпилептогенных туберов распространяются на ободок клубней, перитуберальной коры и на другие эпилептогенные клубни [8, 29]. Наличие тонких и динамических структурных аномалий, присутствующих во всем мозге (например, «микропузырьки», участки дисламинации, изолированные гигантские клетки) [8], множество обширных зон с высокой частотой встречаемости interictal high frequency oscillations (HFOs) (межприступной высокой частотой колебаний) также поддерживают наличие сложной и широко распространенной эпилептической сети в головном мозге пациентов с ТСК [8, 30].

Эти наблюдения подтверждают установление патологической нейронной сети, обусловленной дисфункцией mTOR, во время развития мозга. Таким образом, нарушение миграции нейронов и организации слоев коры, изменение размеров тела нейронов, аномалии дендритов и дизрегуляция потенциал-зависимых калиевых каналов [11, 31], усиление глутаматергической нейротрансмиссии и нарушение функции ГАМК-зависимых рецепторов, нарушение полярности клеток с последующим дисбалансом между возбуждением и торможением являются основными звеньями эпилептогенеза у пациентов с ТСК [11]. На рис. 2 отражен механизм эпилептогенеза при ТСК.

В течение последнего десятилетия появились убедительные доказательства того, что дизрегуляция каскада mTOR может представлять



Рис. 2. Эпилептогенез при ТСК

собой общий патогенный механизм в формировании многих пороков развития коры головного мозга, разделяющих гистопатологические и клинические особенности, включая эпилепсию, аутизм и интеллектуальную инвалидность [8, 32, 33].

Доброкачественные опухоли головного мозга, почек у пациентов с ТСК. У пациентов с ТСК растущие доброкачественные опухоли в головном мозге, почках и легких являются основными инвалидизирующими факторами и главными причинами летальных исходов. Опухоли головного мозга, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), развиваются у 10–15% людей с ТСК [34, 35]. СЭГА – это глионейрональные опухоли, развивающиеся из субэпендимальных узелков, расположенных вблизи отверстия Монро, диаметром >0,5 см, с любым зарегистрированным ростом и усиленным накоплением гадолиния при нейровизуализации, могут быть односторонними или двусторонними. МСЭГА растут в первые 2 десятилетия жизни пациента [34]. Очень редко развитие СЭГА протекает с паренхиматозной инвазией или обширным перитуморальным отеком [34, 36]. СЭГА бессимптомны до тех пор, пока из-за окклюзии отверстия Монро не нарушают циркуляцию ликвора. При возникновении у пациентов с ТСК утренней головной боли, сопровождающейся тошнотой и рвотой, появлении или утяжелении судорожного синдрома, усиливающихся нарушений зрения и/или поведения необходимо выполнить нейровизуализацию с введением гадолиния для исключения СЭГА. Ранняя диагностика особенно затруднена у детей с ограниченными интеллектуальными возможностями [34, 36]. Нейрохирургическое лечение – это стандартная терапия для СЭГА [34, 37]. Наличие симптома внутричерепной гипертензии является показанием к экстренному хирургическому вмешательству, бессимптомная СЭГА оперируется в плановом порядке, если документирован рост опухоли и/или наблюдается увеличение желудочков. Прогноз хороший, если операция проводится на ранней стадии при небольших поражениях [34, 38]. Из-за неполной резекции СЭГА вследствие ее больших размеров или особенностей местоположения возможен продолженный рост опухоли и повторное оперативное лечение [34, 39]. На рис. 3 представлена МРТ головного мозга с СЭГА в правом полушарии головного мозга у пациента 13 лет.

Поражение почек при ТСК выглядит как ангиомиолипомы и множественные кисты. Ангиомиолипомы (АМЛ) – это чаще двусторонние и множественные опухоли почек у 80% взрослых пациентов с ТСК [7, 10, 40], состоящие из аномальных кровеносных сосудов, незрелых клеток гладкой мускулатуры и жировых клеток с продолжающимся ростом, средний возраст первого выявления АМЛ – 8,6 года. Для этих опухолей характерно развитие аневризм и высокий риск кровотечения, пропорционально зависящий от размеров АМЛ и аневризмы. Ангиомиолипомы >3 см и аневризмы >5 мм связаны с повышенным риском сильных кровотечений в течение всей жизни ~ в 20% случаев [40]. Около 25% взрослых пациентов с ТСК перенесли неоднократные почечные эмболизации и/или частичные нефрэктомии [40, 41], что привело к прогрессирующим потерям функциональной ткани почек и почечной недостаточности. Общий риск развития хронической почечной недостаточности у этих пациентов от ~ 1% [40] до 7% [40, 42]. Осложнения, связанные

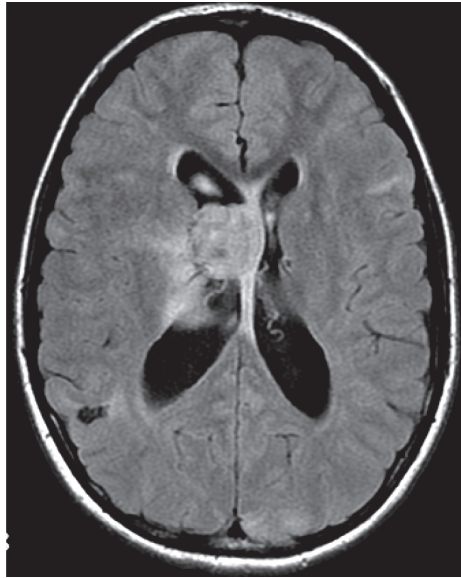


Рис. 3. МРТ головного мозга. СЭГА в правом боковом желудочке у пациента с ТСК 13 лет

с поражением почек, являются наиболее распространенной причиной смерти среди взрослых пациентов с ТСК [40]. Со времени диагностирования ТСК пациенты нуждаются в выполнении МРТ абдоминальной области каждые 1–3 года. Оценка функции почек, контроль артериального давления должны выполняться регулярно [40, 43]. В 30–50% случаев поражение почек проявляется в виде кист, чаще множественных [40], спорадические единичные кисты <2 см в диаметре обычно клинически не значимы [40, 44], при увеличении их объема и/или количества может развиваться почечная дисфункция. Приблизительно у 3% пациентов с ТСК, имевших мутацию чаще в гене TSC2 или синдром смежных генов, проявлявшийся мутациями в генах TSC2 и PKD1 [40, 45], хроническая почечная недостаточность развивалась во втором или третьем десятилетии жизни [40].

Таргетная терапия при ТСК. Таргетная терапия (target – мишень) – это метод лечения, основанный на целевом воздействии на фундаментальные молекулярные механизмы, вызывающие то или иное заболевание [46]. В 1970-е гг. в Рапа-Нуи (остров Пасхи) из почвенной бактерии было выделено лекарственное вещество рапамицин, которое представляет собой противогрибковое макролидное соединение, при его применении у пациента с ТСК случайно был выявлен противоопухолевый эффект. Благодаря этим сведениям было начато изучение влияния этого препарата на течение туберозного склероза. В начале XXI века появились сведения о супрессивном эффекте рапамицина на консервативную серин-треониновую протеинкиназу mTORC1 (рис. 1), снижении патологической активности дизрегулируемого сигнального пути онкогена mTOR и уменьшении опухолей у животных моделей с ТСК [8].

При исследовании клеток СЭГА, полученных во время оперативного лечения, у пациентов с ТСК в большинстве случаев были выявлены маркеры повышенной активности пути mTOR – белки phosphoS6K, phospho-S6 и phospho-Stat3, пониженная экспрессия белков туберина и гамартина, что согласуется с современной моделью патогенеза ТСК. В некоторых резецированных материалах не было свидетельств дисрегуляции пути mTOR, что указывает на существование другого патомеханизма ТСК [34]. Полученные данные показали возможность применения лекарственных средств из группы рапамицина – сиролимуса и эверолимуса в лечении СЭГА, ассоциированных с ТСК.

В 2009 г. было начато многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EXIST-1, изучавшее влияние эверолимуса на рост СЭГА у пациентов с ТСК. Исследование проводилось в 24 центрах десяти стран (Австралия, Бельгия, Канада, Германия, Великобритания, Италия, Нидерланды, Польша, РФ, США). Из 28 пациентов старше 3 лет, которые получали эверолимус в дозе более 3,0 мг/м² в течение 9 месяцев, в 32% случаев было зарегистрировано уменьшение объема опухоли на 50% и в 75% случаев наблюдалось снижение объема СЭГА на 30%, не было новых поражений во время применения лекарственного средства. При продлении этого испытания (EXIST-2 и EXIST-3) в среднем до 34 месяцев и введении в исследование 117 пациентов перечисленные эффекты сохранялись: у 80% и 56% пациентов было отмечено уменьшение объема СЭГА более чем на 30% и 50% соответственно, а результат сохранялся более 3 лет, в сравнении с 0 пациентов в плацебо-группе. У реципиентов эверолимуса не было случаев оперативного лечения СЭГА [47].

Для классификации осложнений различной степени выраженности, возникающих в результате использования противоопухолевых средств, существуют шкалы токсичности. Побочные эффекты при приеме эверолимуса были оценены в соответствии со шкалой токсичности CTCAE v.4.03,2010 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, v. 4.03, 2010) Национального института рака США (National Cancer Institute USA) по пяти градациям: 0 – нет токсичности, 1 – слабая токсичность, 2 – умеренная токсичность, 3 – сильная токсичность и 4 – угрожающая жизни токсичность [48].

Профиль безопасности: 32% пациентов сообщили о побочных эффектах 3-й или 4-й степени тяжести, наиболее частыми побочными явлениями были стоматит и инфекции (пневмонии), в 5% случаев участники исследования прекратили прием эверолимуса из-за побочных эффектов [47]. На рис. 4 отражена частота побочных эффектов у пациентов при применении эверолимуса в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо.

Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность и достаточную безопасность применения эверолимуса при лечении СЭГА. Согласно Международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management) эверолимус назначается при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с ТСК, пациентам старше 3 лет в тех случаях, если невозможно выполнить хирургическую резекцию опухоли [46].

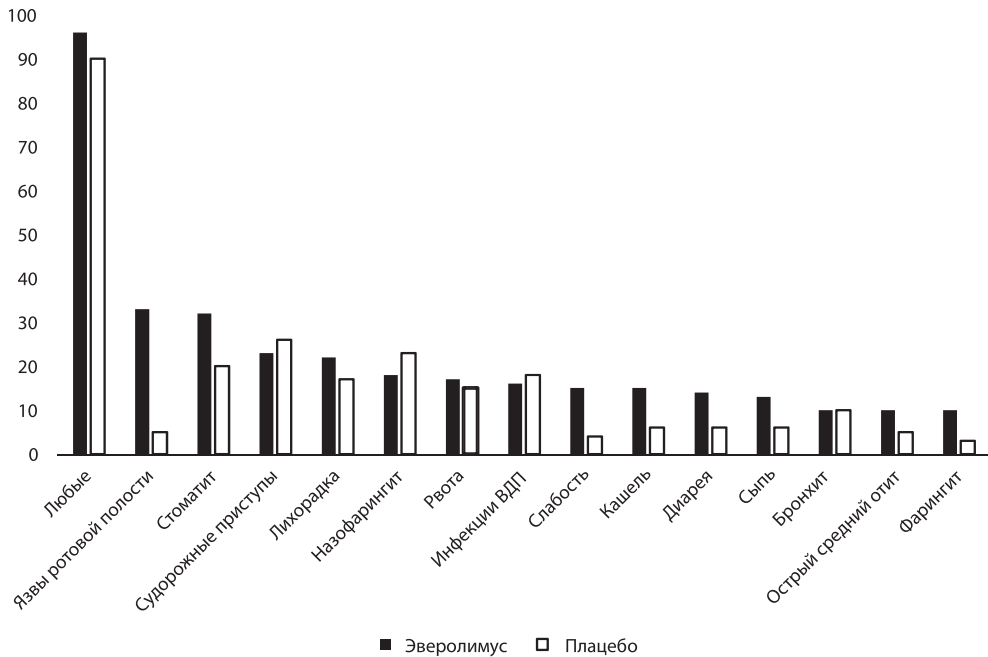


Рис. 4. Частота побочных эффектов у пациентов при применении эверолимуса

В 2008 г. впервые были опубликованы положительные результаты первого исследования, демонстрировавшего антипролиферативный эффект ингибиторов mTOR для ангиомиолипом, ассоциированных с ТСК. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании (EXIST-2) участвовали 118 взрослых пациентов, из которых 79 получали эверолимус 10 мг/день и 39 – плацебо в течение 24 недель. У 55% пациентов в группе лечения было зарегистрировано уменьшение объема ангиомиолипом на 50% по сравнению с 0% в контрольной группе. При лечении эверолимусом происходило снижение васкуляризации ангиомиолипом, что приводило к снижению потенциального риска кровотечения [47]. Результаты исследования EXIST-2 привели к введению эверолимуса в протоколы лечения ангиомиолипом, ассоциированных с ТСК у взрослых пациентов в США, Европе и других странах. Изменились подходы к хирургическому лечению ангиомиолипом: показанием к оперативному лечению остается острое кровотечение из опухоли, эмболизация ангиомиолипомы при достижении ее размеров >3 см производится в случае неэффективности консервативной терапии эверолимусом [47, 49]. Во время применения эверолимуса в EXIST-1 и EXIST-2 пациенты с ТСК сообщили об уменьшении количества эпилептических пароксизмов и/или уменьшении интенсивности проявлений эпилепсии.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании противосудорожного действия эверолимуса участвовали 366 пациентов в возрасте от 2 до 65 лет с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ТСК. До начала исследования пациенты получали от 1 до 3 противозлептических лекарственных средств (ПЭЛС) без выраженного влияния на течение эпилепсии. Начальная доза эверолимуса зависела от возраста пациентов, площади поверхности тела и сопутствующего использования ПЭЛС. Исследовались эффективность и безопасность применения низких и высоких экспозиционных доз ингибитора mTOR (3–7 нг/мл и 9–15 нг/мл соответственно) с противосудорожной целью.

В результате долгосрочного применения эверолимуса было получено снижение частоты припадков на 50% в сравнении с исходным уровнем у 28% пациентов с низкодозной суточной экспозицией и у 40% пациентов с высокодозной суточной экспозицией в сравнении с 15% в группе плацебо. Профиль безопасности: неблагоприятные события 3-й и 4-й степени тяжести имели место у 11% пациентов в группе плацебо, у 18% в группе с низкой суточной дозой эверолимуса, у 24% в группе с высокой суточной дозой эверолимуса. Серьезные побочные эффекты были отмечены у 3% пациентов, которые получали плацебо, у 14% лиц, получавших эверолимус. Неблагоприятные события привели к прекращению лечения у 2% пациентов в группе плацебо против 5% и 3% пациентов в группах с низкой и высокой суточной экспозицией эверолимуса соответственно. Наиболее часто были зарегистрированы стоматит, диарея, назофарингит, пирексии и инфекции верхних дыхательных путей.

Адьювантная терапия эверолимусом значительно уменьшила частоту приступов с допустимым профилем безопасности по сравнению с плацебо у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТСК [47]. В 2017 г. Европейская комиссия одобрила растворимые таблетки, содержащие эверолимус, в качестве средства дополнительного лечения фокальных припадков у пациентов с ТСК старше 2 лет. Лекарственное средство также было одобрено во всех 28 странах Европейского союза, а также в Исландии и Норвегии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная концепция патогенеза ТСК, в том числе онкогенеза и эпилептогенеза, позволила аргументировать применение препаратов – ингибиторов сигнального пути mTOR для таргетной терапии ТСК. Применение данной группы лекарственных средств позволило изменить течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов с ТСК. Внедрение в медицинскую практику лекарственных средств группы рапамицина позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим онкологической патологией и ФРЭ, ассоциированными с ТСК, в Республике Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Aikardi Z. (2011) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Zabolevaniya nervnoi sistemi u detei* [Diseases of the nervous system in children]. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119. (in Russian)



2. Petruhin A. (2008) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Klinicheskaya detskaya neurologiya* [Clinical pediatric neurology]. Moscow: Publishing House "Medicine", pp. 532–540. (in Russian)
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. (in Russian)
4. Crino P., Nathanson K., Henske E. (2006) The tuberous sclerosis complex. *Medicine*, vol. 355, no 13, pp. 1345–1356.
5. Duchowny M., Harvey S.A., Weiner H. (2015) *Tuberous sclerosis. Pediatric epilepsy surgery (Etiology and epilepsy surgery)*. Berlin, pp. 167–174.
6. Curatolo P., Bombardier R., Jozwiak S. (2008) Tuberous sclerosis. *Lancet*, vol. 372, pp. 68–657.
7. Cetina E (2013) Signalnye puti nutrientov i revmaticheskie zaboлевaniya. [Nutrient signaling pathways and rheumatic diseases]. *Scientific practical rheumatol*, vol. 51, no 3, pp. 313–323.
8. Curatolo P., Moavero R., van Scheppingen J., Aronica E. (2018) mTOR dysregulation and tuberous sclerosis related epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. doi: 10.1080/14737175.2018.1428562.
9. Crino P, (2011) mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med*, no 17, pp. 42- 734.
10. Crino P, Nathanson K., Henske E. (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*, no 355, pp. 56–1345.
11. Likhachev S., Belaja S., Kulikova S., Zaitsev I. (2017) Symptomatic epilepsy and neuropsychiatric disorders associated with the tuberous sclerosis complex. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 7, no 4, pp. 729–739.
12. Curatolo P., Moavero R. (2012) mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Current Neuropharmacology*, no 10, pp. 404–415.
13. Curatolo P., Moavero R., Petrus J. de Vries (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, no 14, pp. 733–45.
14. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E.A.(2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 51, no 7, pp. 1236–1241.
15. Aronica E., Crino P. (2014) Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. *Neurotherapeutics*, no 11, pp. 68–251.
16. Aronica E., Mühlebner A. (2017) Neuropathology of Epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology 3rd Series. Kovacs, G., Alafuzoff, I. (Eds.) (Elsevier, 2017).
17. Weiner H., Carlson C., Ridgway E. (2006) Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics*, no 117, pp. 502–1494.
18. Bollo R., Kalthorn S., Carlson C. (2008) Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex: special considerations. *Neurosurgical Focus*, no 25, E13.
19. Caban C., Khan N., Hasbani D. (2017) Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*, no 10, pp. 1–8.
20. Bongaart A., Giannikou G., Reinten R. (2017) Subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex have consistent TSC1/TSC2 biallelic inactivation, and no BRAF mutations. *Oncotarget* 2017 in press.
21. Martin K., Zhou W., Bowman M. et al. (2017) The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun*, no 8, pp. 15–816.
22. Orlova K., Crino P. (2010) The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci*, no 1184, pp. 87–105.
23. Mühlebner A., Iyer A., van Scheppingen J. (2016) Specific pattern of maturation and differentiation in the formation of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC): evidence from layer-specific marker expression. *J Neurodev Disord*, vol. 8, no 9.
24. Prabowo A., Anink J., Lammens M. (2013) Fetal brain lesions in tuberous sclerosis complex: TORC1 activation and inflammation. *Brain Pathol*, no 23, pp. 45–59.

25. Tsai V., Parker W., Orlova K. (2014) Fetal brain mTOR signaling activation in tuberous sclerosis complex. *Cereb Cortex*, no 24, pp. 27–315.
26. Chu-Shore C., Frosch M., Grant P. (2009) Progressive multifocal cystlike cortical tubers in tuberous sclerosis complex: Clinical and neuropathologic findings. *Epilepsia*, no 50, pp. 51–2648.
27. Wang Y., Greenwood J., Calcagnotto M. (2007) Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann Neurol*, no 61, pp. 52–139.
28. Liang S., Zhang J., Yang Z. (2017) Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *J Neurol*, no 264, pp. 54–1146.
29. Kannan L., Vogrin S., Bailey C. (2016) Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. *Brain*, no 139, pp. 67–2653.
30. Okanishi T., Akiyama T., Tanaka S. (2014) Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, no 55, pp. 10–1602.
31. Curatolo P., D'Argenzio L., Cerminara C., Bombardieri R. (2008) Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Expert Rev Neurother*, vol. 8, no 3, pp. 457–467.
32. Galanopoulou A., Gorter J., Cepeda C. (2012) Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*, no 53, pp. 30–1119.
33. Barkovich A., Dobyns W., Guerrini R. (2015) Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, no 5, a022392.
34. Joźwiak S., Nabbout R., Curatolo P. (2013) Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. On behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. *Uropean journal of paediatric neurology*, no 17, pp. 348–352.
35. Ekici M. (2011) Surgical timing of the subependymal giant cellastrocytoma (SEGA) with the patients of tuberous sclerosis complex. *Turk Neurosurg*, vol. 21, pp. 24–315, vol. 14, pp. 73–1065.
36. Campen C., Porter B. (2011) Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol*, no 13, pp. 5–380.
37. Krueger D. (2010) Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*, no 363, pp. 11–1801.
38. Jiang T. (2011) The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytoma combined with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst*, no 27, pp. 55–62.
39. De Ribaupierre S. (2007) Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery*, no 60, pp. 9–83.
40. Brakemeier S., Bachmann F., Budde K. (2017) Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. doi 10.1007/s00467-016-3474-6.
41. Bissler J., Cappell K., Charles H., Song X., Liu Z., Prestifilippo J., Hulbert J. (2015) Rates of interventional procedures in patients with tuberous sclerosis complex-related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin*, no 31, pp. 1501–1507.
42. Vekeman F., Magestro M., Karner P., Duh M., Nichols T., van Waalwijk van Doorn-Khosrovani Barjesteh S., Zonnenberg B. (2015) Kidney involvement in tuberous sclerosis complex: the impact on healthcare resource use and costs. *J Med Econ*, no 18, pp. 1060–1070.
43. Krueger D., Northrup H (2013) Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, no 49, pp. 255–265.
44. Kozłowski P., Roberts P., Dabora S., Franz D., Bissler J., Northrup H., Au K., Lazarus R., Domanska-Pakiela D., Kotulska K., Joźwiak S., Kwiatkowski D. (2007) Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype phenotype correlations. *Hum Genet*, no 121, vol. 3–4, pp. 389–400.



45. Back S., Andronikou S., Kilborn T., Kaplan B., Darge K. (2015) Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Pediatr Radiol*, no 45, pp. 386–395.
46. Belousova E., Vlodayets D., Pivovarova A., Katysheva O., Dorofeeva M. (2016) Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i pediatrii*, no 61, vol. 5, pp. 106–112.
47. Franz D., Lawson J., Yapici Z. (2018) Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. doi.org/10.1111/epi.14085
48. French J., Lawson J., Yapici Z., Ikeda H., Polster T., Nabbout R., Curatolo P., de Vries P., Dlugos D., Berkowitz N., Voi M., Peyrard S., Pelov D., Franz D. (2016) Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2).
49. Wang S., Fallah A. (2014) Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, no 10, pp. 30–2021.

Поступила/Received: 30.01.2019

Контакты/Contacts: bela.sveta@mail.ru

Изменены требования к оформлению научных статей, предоставляемых авторами для публикации в журналах издательства «Профессиональные издания»

Редакция рассматривает статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие редакции.

Авторские материалы принимаются редакцией на условиях: однократной публикации в одном журнале; переработки или иной переработки, а также подбора и расположения авторских материалов в журнале; безвозмездной уступки авторских прав на данный материал в порядке неисключительной лицензии, размещаемый по усмотрению редакции в электронных библиотеках.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоэтапное рецензирование. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикации устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

Авторы должны представить в редакцию информацию о конфликте интересов и долевом участии в работе над статьей.

Упомянутые в статье лекарственные средства или изделия медицинского назначения должны иметь действующую регистрацию в стране проведения исследования, а способы их применения – соответствовать утвержденной инструкции либо иметь разрешение на проведение клинического исследования. В статье должны использоваться только международные наименования лекарственных средств (за исключением статей, публикующихся с пометкой «На правах рекламы»).

Статья должна содержать: код УДК; название; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием места работы; контактную информацию для публикации в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); структурированное резюме (аннотацию) объемом от 1800 до 2500 знаков для оригинальных исследований), включая ключевые слова на русском языке. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет.

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилию, имя, отчество автора и место работы необходимо перевести на английский язык.

Объем оригинального исследования, включая таблицы, список литературы и резюме, не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзора – 45 тыс. знаков с пробелами.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Ориентация – книжная. Шрифт – Times New Roman. Кегель – 12 пунктов. Междустрочный интервал – полуторный. Расстановка переносов – переносов нет. Форматирование – в параметре «по ширине». Цвет шрифта – черный. Отступ (красная строка) – 1,5 см.

При наборе основного текста не допускается установление двух и более символов «пробел» подряд, абзацных и других отступов с помощью клавиши «Табуляция», отступа (пробела) между словом и символами «точка», «запятая», «кавычка», «скобка».

Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования (выделения курсивом, подчеркиванием) в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

Нумерованный и маркированный списки формируются только автоматически.

Названия схем и рисунков помещают под ними, выравнивают слева, в две строки номер и собственно название рисунка или схемы.

Таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблица должна быть создана в текстовом редакторе Microsoft Word любой версии. Название таблицы помещают над таблицей слева, без абзацных отступов: ее номер и собственно название. В конце заголовков и подзаголовков таблиц точки не ставятся. После таблицы текст размещается с одним абзацным отступом.

Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

Аббревиатуры, приводимые в статье, должны быть расшифрованы при первом упоминании.

Библиография должна быть приведена в конце статьи. В самом тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Список литературы ограничен 30 источниками для оригинального исследования и 50 – для обзора.

В связи с вхождением в международные наукометрические базы данных библиографические списки предоставляемых статей должны быть оформлены в транслитерации с переводом названий источников на английский язык

С методическими рекомендациями по оформлению транслитерированного (и переведенного) пристатейного списка литературы и образцами оформления основных видов литературных источников можно ознакомиться на сайте издательства www.recipe.by

При условии соблюдения всех указанных выше требований статья должна быть отправлена на электронный адрес редакции интересующего вас журнала, который указан на странице каждого из изданий.