

Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе

А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, З.К. Горчханова, В.С. Перминов, Е. Д. Белоусова

Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Антонина Васильевна Григорьева ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Введение. Раннее выявление эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе (ТС) способны предотвратить развитие тяжелых форм эпилепсии и вызванных ею нарушений когнитивных функций.

Материалы и методы. В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева проведена превентивная терапия эпилепсии у 17 пациентов с ТС. Диагноз был установлен детям в первые месяцы жизни на основании выявления рабдомиом сердца в сочетании с пятнами гипопигментации, позднее диагноз был подтвержден генетическим исследованием. Антиэпилептические препараты (АЭП) (вигабатрин — у 7 пациентов, вальпроат — у 7 пациентов, леветирацетам — у 2 пациентов) назначали при выявлении эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ (при ежемесячном проведении ЭЭГ-исследования).

Результаты. Превентивная терапия вальпроатом и леветирацетамом оказалась неэффективной: эпилепсия развилась у 4 из 7 пациентов, получавших вальпроат, и у 1 из 2 пациентов, получавших леветирацетам, у всех из них в дальнейшем была диагностирована задержка психоречевого развития. Из 7 пациентов, которым был профилактически назначен вигабатрин, эпилепсия развилась в дальнейшем только у 1 пациента, однако его развитие в дальнейшем соответствовало возрастной норме.

Выводы. Несмотря на то, что вигабатрин в РФ не зарегистрирован, именно этот АЭП должен применяться для превентивной терапии эпилепсии при ТС. Такой профилактический подход приводит к более благоприятным долгосрочным результатам в отношении формирования когнитивных функций и психической сферы и значительно улучшает общее качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, туберозный склероз, дети, вигабатрин, превентивная терапия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

PREVENTIVE ANTI-EPILEPTIC THERAPY IN PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS

A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, Z.K. Gorchkhanova, V.S. Perminov, E. D. Belousova

Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Vel'tishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Russia

Background. Early detection of epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) and preventive antiepileptic therapy in patients with tuberous sclerosis (TS) help to avoid the development of severe forms of epilepsy as well as cognitive disorders associated with it.

Materials and methods. Seventeen patients with TS underwent preventive antiepileptic treatment in the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Vel'tishev. All patients were diagnosed with TS during their first months of life. The diagnosis was based on the detection of cardiac rhabdomyomas and hypopigmentation spots and then confirmed by a genetic test. Antiepileptic drugs (AED) (vigabatrin in 7 patients, valproic acid in 7 patients and levetiracetam in 2 patients) were administered after detection of epileptiform activity in the routine EEG (EEG was performed monthly).

Results. Preventive therapy with valproic acid and levetiracetam was found to be ineffective: 4 out of 7 patients on valproic acid and 1 out of 2 patients on levetiracetam developed epilepsy. All of them were later diagnosed with delayed psychological development and delayed speech development. Among 7 patients receiving vigabatrin, only 1 patient developed epilepsy, but did not have any developmental disorders later.

Conclusion. Despite vigabatrin is not registered in the Russian Federation, it should be used as an agent for preventive antiepileptic therapy in patients with TS. This approach ensures more favorable long-term results in terms of cognitive functions and psychological development, thus, providing a better quality of life.

Key words: epilepsy, tuberous sclerosis, children, vigabatrin, preventive therapy

Введение

Туберозный склероз (ТС) — генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся полисистемным поражением нервной системы, кожи, внутренних

органов, органов зрения, костной и нейроэндокринной систем, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях. Частота ТС в популяции составляет 1 случай на 10 тыс. населения (у новорожденных — 1 случай на 6 тыс.

новорожденных). Приблизительно в 10–30 % случаев развитие ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (ОМIM 605284) (ТС 1-го типа, ОМIM #191100), локализованном на 9-й хромосоме в локусе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи ТС обусловлены мутациями в гене *TSC2* (ОМIM 191092) (ТС 2-го типа, ОМIM #613254), локализованном на 16-й хромосоме в локусе 16p13, кодирующем белок туберин [1]. Основа патогенеза ТС – мутации в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функций и связанная с мутациями патологическая активация киназы mTOR (mammalian target of rapamycin). Киназа mTOR является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток, поэтому при ТС развиваются множественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы [1, 20].

Поражение нервной системы доминирует в клинической картине ТС, и эпилепсия диагностируется у 80–92 % больных. Эпилептические приступы при ТС часто начинаются на 1-м году жизни и в большинстве случаев в первые месяцы, чаще всего в возрасте от 3 до 11 мес. Фокальные пароксизмы предшествуют, сочетаются или эволюционируют в инфантильные спазмы [5]. Инфантильные спазмы – один из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при ТС на 1-м году жизни (встречаются у 20–30 % детей с ТС) [3, 4, 21, 23]. В большинстве случаев инфантильные спазмы трансформируются в симптоматическую фокальную (парциальную) эпилепсию, реже имеет место «промежуточная» трансформация в синдром Леннокса–Гасто и далее в парциальные формы эпилепсий. По данным регистра больных ТС, который ведется в нашем Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (далее – НИКИ педиатрии), эпилепсия отмечалась у 344 (84,3 %) из 408 пациентов с ТС, синдром Веста – у 74 (21,5 %) пациентов, симптоматическая фокальная эпилепсия – у 223 (64,8 %) пациентов, синдром Леннокса–Гасто – у 2 (0,5 %) пациентов. Эпилепсия была фармакорезистентной у 83 (24,1 %) из 344 пациентов с ТС, интеллектуальные нарушения наблюдались у 152 (37,2 %) пациентов, умственная отсталость была констатирована у 36 (8,8 %) пациентов (умственная отсталость тяжелой степени – у 12 из них).

Многие авторы указывают на наибольший противосудорожный эффект при применении вигабатрина у детей с инфантильными спазмами [6, 10–12, 14, 19]. Вигабатрин является препаратом 1-й линии при инфантильных спазмах и фокальных приступах при ТС и обеспечивает эффективное лечение у 95 % детей с ТС. Механизм, лежащий в основе этого процесса, остается по большей части неизвестным [4–7, 10–12, 24–26]. Высокая эффективность вигабатрина при ТС подтверждает, что эпилептогенез при данном

заболевании связан с повреждением ГАМКергической передачи. Вигабатрин – структурный аналог тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), обеспечивающий противосудорожное действие необратимым ингибированием ГАМК-аминотрансферазы, разлагающей ГАМК. На фоне применения вигабатрина в тканях мозга и спинномозговой жидкости повышается концентрация ГАМК, что вызывает тормозной эффект. Концентрация ГАМК повышается через 2 ч после введения вигабатрина и достигает максимума через 6–8 ч преимущественно в передних отделах головного мозга [9]. Препарат наряду с эверолимусом обладает mTOR-ингибирующим эффектом [27]. Вигабатрин в РФ не зарегистрирован, что ограничивает контингент пациентов, которые могли бы получить его в стартовой терапии. Именно поэтому, по данным нашего регистра, в стартовой терапии эпилепсии при ТС доминировали препараты вальпроевой кислоты – они применялись у 107 (26,2 %) из 408 пациентов. Левитирацетам назначался 26 (6,3 %) пациентам из 408, вигабатрин – 24 (5,8 %), карбамазепин – 21 (5,1 %), топирамат – 13 (3,1 %), окскарбазепин – 7 (1,7 %) пациентам. Примерно в 50 % случаев данные по стартовой терапии отсутствовали.

Хорошо известно, что эпилепсия при ТС определяет прогноз интеллектуального развития пациентов. У пациентов с эпилепсией чаще (в 48 % случаев) встречаются умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон – бодрствование», чем у пациентов без эпилепсии [17, 20]. Эпилептические пароксизмы являются одной из главных причин инвалидности, обусловленной в основном нарушениями интеллекта и поведения. К факторам, определяющим резистентность к антиэпилептической терапии, относят дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокую частоту приступов, изменение характера приступов с течением заболевания [9]. Ранняя терапия вигабатрином парциальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (эпилептиформные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей [8, 22], тем самым предупреждая развитие эпилептической энцефалопатии. Обычно приступы развиваются вскоре после появления эпилептиформной активности, поэтому «окно», в течение которого возможно профилактическое вмешательство, невелико. Существуют данные зарубежных исследований, свидетельствующие о том, что если пациенты 1-го года жизни, еще не страдающие эпилепсией, но уже имеющие эпилептиформные разряды на ЭЭГ, получают превентивную антиэпилептическую терапию, фармакорезистентная эпилепсия у них не развивается и в дальнейшем эти дети не страдают умственной отсталостью [13]. В исследование R. Cusmai и соавт.

(2011) были включены 173 пациента с ТС с началом приступов в возрасте до 12 мес, все пациенты получали терапию вигабатрином и наблюдались в течение 3 лет. Тридцать девять процентов пациентов, которым вигабатрин был назначен сразу после начала приступов, имели нормальный интеллект, у 65 % пациентов была достигнута ремиссия приступов, аутизм диагностирован у 9 % пациентов. Если имела место задержка назначения вигабатрина, в данной группе отсутствовали пациенты с нормальным интеллектом, ремиссия была достигнута у 24 % пациентов, аутизм диагностирован у 52 % пациентов [2]. В открытом исследовании S. Jóźwiak и соавт. (2011) назначение антиэпилептического препарата (АЭП) вигабатрина детям младенческого возраста с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через 2 года к увеличению числа пациентов без эпилепсии, уменьшению числа пациентов с рефрактерной эпилепсией и нуждающихся в политерапии [13].

Материалы и методы

Несмотря на отсутствие четкого стандарта превентивной терапии судорожных пароксизмов при ТС, многие клиницисты говорят о целесообразности профилактического лечения. В НИКИ педиатрии проведена превентивная терапия эпилепсии у 17 пациентов (9 девочек и 8 мальчиков) с ТС в возрасте от 1 мес до 2 лет. Известно, что ранняя (до начала эпилептических приступов) диагностика ТС затруднена; чаще всего заболевание можно заподозрить у детей, уже имеющих эпилепсию и пятна гипопигментации на коже. В наших случаях превентивной терапии поводом для обращения к врачу служили рабдомиомы сердца (у 16 пациентов), и только родители 1 пациента обратились по поводу пятен гипопигментации без рабдомиом. У 11 пациентов рабдомиомы были выявлены внутриутробно, у 5 пациентов — сразу после рождения. Назначение противосудорожной терапии проводилось сразу после выявления эпилептиформной активности на ЭЭГ, с этой целью рекомендовалось ежемесячное проведение рутинного ЭЭГ-исследования. К моменту начала терапии у части пациентов выявлялись не только фокальные, но и мультифокальные изменения на ЭЭГ, таким образом, процесс эпилептогенеза, вероятно, продолжался по крайней мере 1–2 мес. Наиболее часто эпилептиформная активность выявлялась в возрасте 3–5 мес.

В связи с малой доступностью вигабатрина в РФ в качестве препарата для превентивной терапии применяли также вальпроат и леветирацетам. Выбор препарата для превентивной терапии согласовывали с родителями пациента; у 2 пациентов на назначении леветирацетама настояли родители из-за отсутствия у препарата негативного воздействия на когнитивные функции. В 1 случае по месту жительства была назначена инициальная терапия карбамазепином, но после

консультации в НИКИ педиатрии пациент был переведен на вальпроат. Суточные дозы вальпроата варьировали от 20 до 30 мг/кг, леветирацетама — от 30 до 40 мг/кг. Вигабатрин назначался в стартовой дозе 50 мг/кг/сут с повышением до 100 мг/кг/сут в течение 5 дней. Доза вигабатрина корректировалась в соответствии с данными повторно проведенных ЭЭГ-исследований и наличием или отсутствием нежелательных эффектов. В случае сохранения эпилептиформной активности при проведении превентивной терапии одним АЭП назначалась альтернативная монотерапия.

Результаты

Результаты превентивной терапии приведены в таблице. Для оценки эффективности терапии учитывались факт развития эпилептических приступов (эпилепсии), характер и тяжесть течения эпилепсии и формирование в дальнейшем задержки психоречевого развития.

Если оценивать эффективность превентивной терапии в целом (то есть эффективность терапии любым АЭП), то она достаточно невелика: эпилепсия развилась у 7 (41,2 %) из 17 пациентов. Позитивным представляется тот факт, что только у 1 пациента из получавших превентивную терапию развился синдром Веста, который, как правило, сопровождается регрессом развития ребенка. Следует отметить, что единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин. На фоне применения вигабатрина только у 1 пациента из 7 возникла фокальная эпилепсия, однако в дальнейшем его психоречевое развитие соответствовало норме. В противоположность вигабатрину в группе пациентов, получавших вальпроат, в 4 случаях из 7 отмечено развитие эпилепсии. Во всех 4 случаях диагностирована фокальная эпилепсия с достаточно частыми приступами: ежедневные приступы до 10 раз в сутки — у 1 пациента, сложные фокальные приступы с вторичной генерализацией с частотой 1 раз в месяц — у 1 пациента, и у остальных 2 пациентов — приступы в виде тонического напряжения конечностей с частотой 1–2 раза в сутки. У всех 4 пациентов сформировалась задержка психоречевого развития, и у 2 пациентов — фармакорезистентность эпилепсии.

Ниже мы приводим 2 клинических примера превентивной терапии эпилепсии при ТС с применением разных АЭП (вигабатрин и вальпроат), приведшей к благополучному исходу: у пациентов не сформировалась умственная отсталость.

Клинический случай 1

Пациент Б. К., 6 лет, наблюдается в НИКИ педиатрии с 2011 г. Наследственность по ТС неотягощена. На 38-й неделе гестации при ультразвуковом

Результаты превентивной терапии эпилепсии при туберозном склерозе
Results of preventive antiepileptic therapy in patients with tuberous sclerosis

Препарат и число пациентов, получавших его The drug and the number of patients who received it (n)	Характер изменений на электроэнцефалограмме Type of changes in the electroencephalogram			Эпилепсия (n = 7) Epilepsy (n = 7)	Характер эпилепсии Type of epilepsy		Ремиссия по приступам Remission of seizures	Задержка психоречевого развития Delay speech and mental development
	Фокальная эпилептиформная активность Focal epileptiform activity	Мультифокальная эпилептиформная активность Multifocal epileptiform activity	Замедление Slowing		Синдром Веста West syndrome	Фокальная эпилепсия Focal epilepsy		
Вальпроат Valproic acid (n = 7)	2	1	4	4	0	4	2	4
Вигабатрин Vigabatrin (n = 7)	4	2	1	1	0	1	1	0
Леветирацетам Levetiracetam (n = 2)	1	1	0	1	0	1	0	1
Карбамазепин Carbamazepine (n = 1)	1	0	0	1	1	0	0	1

исследовании (УЗИ) обнаружена рабдомиома сердца. Беременность и роды физиологичные. С рождения – множественные гипопигментные пятна. Консультирован в НИКИ педиатрии в возрасте 1 мес. На основании наличия 2 больших критериев ТС (рабдомиома сердца и 2 гипопигментных пятна размером более 5 мм в поясничной области) и белой пряди волос в теменной области был поставлен диагноз ТС. Диагноз впоследствии был подтвержден обнаружением мутации в гене TSC1 (с. 644delC – спорадический случай). При первичной консультации уже в возрасте 1 мес на рутинной ЭЭГ бодрствования выявлена фокальная эпилептиформная активность в правой височной области (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила субэндимальные узлы боковых желудочков размером менее 2 мм.

Эпилептические приступы у ребенка отсутствовали. Был назначен препарат вальпроевой кислоты (Конвулекс, капли для приема внутрь) в дозе 150 мг/сут (30 мг/кг/сут). При проведении ЭЭГ в динамике эпилептиформная активность не была обнаружена (ЭЭГ-исследование в дальнейшем повторялось 1 раз в 6 мес) (рис. 2).

Через 3 мес доза препарата была понижена и затем постепенно снижалась (в расчете на 1 кг массы тела)

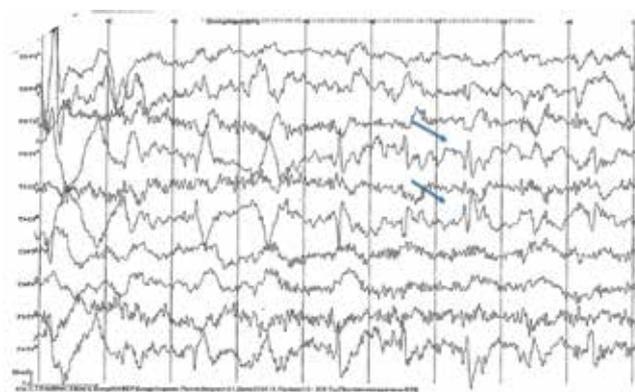


Рис. 1. Пациент Б.К., 1 мес. Фрагмент рутинной электроэнцефалограммы: комплексы острая–медленная волна в правой височной области (показаны стрелками)

Fig. 1. Patient B.K., 1 month. The fragment of routine electroencephalogram: sharp-and-slow wave complexes in the right temporal area (arrows)

по мере роста пациента. Родители пациента боялись отменять препарат, поэтому терапия продолжалась с применением низких доз (9,3 мг/кг/сут) до 4 лет. В 4 года пациенту был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) сна и бодрствования, который не выявил эпилептиформных разрядов. Эпилептических приступов не было. Вальпроат был отменен. В течение 2 лет пациент

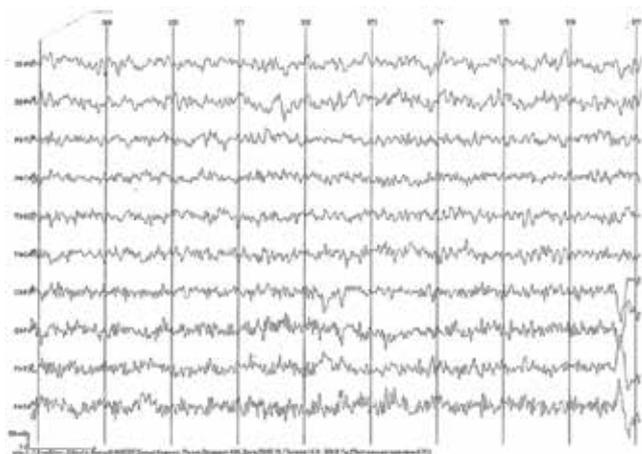


Рис. 2. Пациент Б.К. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге бодрствования и сна через 3 месяца после превентивного лечения: норма
Fig. 2. Patient B.K. The fragment of electroencephalogram obtained within the video-EEG monitoring during wakefulness and sleep after 3 months of preventive therapy: within the norm

не получает противосудорожную терапию. ЭЭГ после отмены препарата — норма. Ребенок не отстает в психоречевом развитии, не имеет черт аутизма и значимых поведенческих изменений, посещает детский сад, успешно готовится к школе.

Клинический случай 2

Пациент И.У., 4 года, наблюдается в НИКИ педиатрии с 2013 г. Наследственность по ТС не отягощена. Беременность и роды физиологичные. На 34-й неделе гестации при УЗИ обнаружены множественные рабдомиомы сердца. Множественные гипопигментные пятна на туловище и конечностях появились в возрасте 2 мес. Диагноз ТС был поставлен на основании 3 больших критериев (множественные рабдомиомы сердца, 5 гипопигментных пятен размером более 5 мм на туловище и конечностях и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы на МРТ головного мозга). В 4 мес при проведении ВЭМ дневного сна и бодрствования выявлено 2 фокуса эпилептиформной активности в правой височной области и левой центрально-височной области (рис. 3).

Был назначен вигабатрин в дозе 750 мг/сут (107 мг/кг/сут). При проведении исследования в динамике эпилептиформная активность не обнаруживалась в течение 3 лет (рис. 4).

В 2 года на фоне острой респираторной вирусной инфекции появились приступы в виде «замираний» продолжительностью от 30 с до 1 мин, завершившиеся глотательными движениями, без постприступной сонливости; в терапию введен леветирацетам в дозе 500 мг/сут. Приступы постепенно прекратились. Многократные ЭЭГ до настоящего времени — без эпилептиформной активности. Несмотря на наличие множества туберов и субэпендимальных

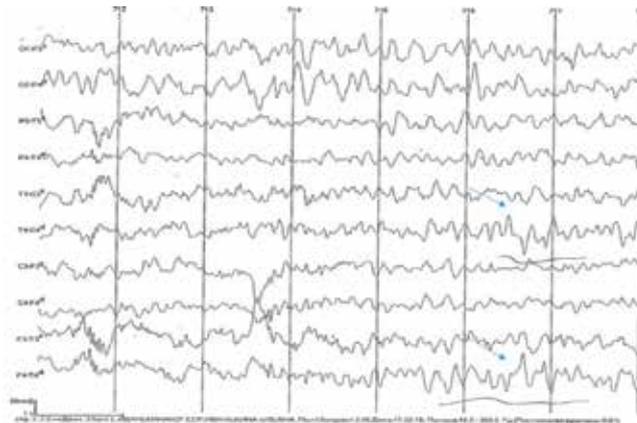


Рис. 3. Пациент И.У., 4 месяца. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге бодрствования и сна: регистрируются 2 фокуса эпилептиформной активности — в правой височной области и левой центрально-височной области (показаны стрелками)
Fig. 3. Patient I.U., 4 months. The fragment of electroencephalogram obtained within the video-EEG monitoring during wakefulness and sleep: two focus of epileptiform activity were registered in the right temporal area and left central-temporal area (arrows)

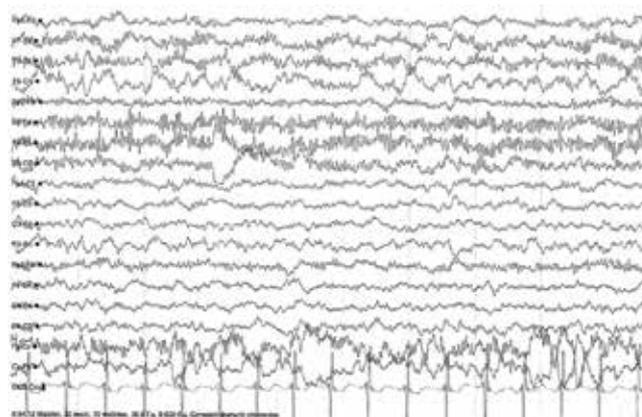


Рис. 4. Пациент И.У. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной через 4 месяца превентивного лечения: норма
Fig. 4. Patient I.U. The fragment of electroencephalogram obtained after 4 months of preventive therapy: within the norm

гигантоклеточных астроцитом, превентивное лечение предотвратило развитие инфантильных спазмов. Эпилепсия началась после 2 лет и не была фармакорезистентной. Приступов нет с декабря 2015 г. Динамический ВЭМ продемонстрировал нормальную ЭЭГ сна и бодрствования. Психоречевое развитие ребенка соответствует возрасту.

Данные наших предварительных исследований наглядно демонстрируют возможности и ограничения превентивной терапии эпилепсии при ТС. Очевидно, что, несмотря на отсутствие регистрации вигабатрина в РФ, именно этот препарат является в данной ситуации оптимальным, и он не подлежит замене другими АЭП. Много в превентивной терапии эпилепсии при ТС остается пока неясным. Например, неизвестно, как долго она должна продолжаться, учитывая

возможное развитие концентрического сужения полей зрения у пациента как побочный эффект вигабатрина.

Выводы

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1) превентивная терапия является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии при ТС, она

предотвращает развитие тяжелых форм эпилепсии и нарушений интеллектуальных функций у детей;

2) показанием к превентивному назначению антиэпилептической терапии является наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ у ребенка с верифицированным диагнозом ТС;

3) в превентивной терапии эпилепсии при ТС должен применяться вигабатрин, назначение других АЭП малоэффективно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катыхшева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5):46–51. [Belousiva E.D., Dorofeeva M.Yu., Pivovarova A.M., Katysheva O.V. Diagnosis of tuberous sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5):46–51. (In Russ.)].
2. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):735–9.
3. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: *Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes*. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. Pp. 47–76.
4. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *Review article. N Engl J Med* 2006;355(13):1345–55. DOI: 10.1056/NEJMr055323.
5. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M., Cerminara C. Epileptic manifestations in tuberous sclerosis. In: *Neurocutaneous syndromes in children*. Eds. by P. Curatolo, D. Riva. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2006. Pp. 91–100.
6. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23(7):649–53. PMID: 11701271.
7. Calcagnotto M.E., Paredes M.F. et al. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci* 2005;25(42):9649–57. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2687-05.2005
8. Camposano S.E., Major P. et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008;49(7):1186–91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01589.x.
9. Destuynder R., Menget A., Fromentin C. et al. Bourneville tuberous sclerosis manifested by prenatal finding of intracardiac tumors. *Pediatric* 1992;47(4):279–84. PMID: 1329012.
10. Hancock E., Osborne J.P., Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001;23(7):624–34. PMID: 11701267.
11. Hunt A. Psychiatric and psychological aspects. In: *Tuberous sclerosis*. Eds. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. Pp. 47–62.
12. Jambaque I., Chiron C., Dumas C. et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000;38(2–3):151–60. PMID: 10642043.
13. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(5):424–31. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010.
14. Karvelas G., Lortie A. et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18(3):197–201. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.09.006.
15. Krueger D.A., Northrup H. Presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30–Dec 4, 2012. San Diego, CA.
16. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2009;31(2):104–13. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
17. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125–8. PMID: 2039137.
18. Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K. The management of tuberous sclerosis. *Curr Paediatr* 2003;13:365–70.
19. Parisi H., Bombardieri R., Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(6):331–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.03.010.
20. Roach E.S., Di Mario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol* 1999;14(6):401–7. DOI: 10.1177/088307389901400610.
21. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):643–9. DOI: 10.1177/08830738040190090301.
22. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):13–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
23. Curatolo P. Tuberous sclerosis. In: *Infantile spasms and West syndrome*. Eds. by O. Dulac, H.T. Chugani, B. Dalla Bernardina. London: W.B. Saunders Company Ltd., 1994. Pp. 192–202.
24. Tong X., O'Connell M.T. et al. Vigabatrin and GABA concentration interrelationship in rat extracellular fluid (YAB) from frontal cortex and hippocampus. *Epilepsia* 2000;41(7):95.
25. Thiele E.A., Weiner H.I. Epilepsy in TSC. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, clinical features and therapeutics*. Eds. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittemore, E.A. Thiele. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010. Pp. 187–210.
26. Yancock E., Osborne J.P., Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001;23(7):624–34. PMID: 11701267.
27. Zhang B., McDaniel S.S., Rensing N.R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One* 2013;8(2):e57445. DOI: 10.1371/journal.pone.0057445.

Поступила: 5.04.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 5.04.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017