

## Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении туберозного склероза у детей

С.Я. Волгина<sup>1</sup>, М.Ю. Дорофеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва, Россия

## Participation of A Primary Pediatrician in the Early Diagnostics and Treatment of Tuberos Sclerosis in Children

S.Ya. Volgina<sup>1</sup>, M.Yu. Dorofeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Туберозный склероз представляет собой полисистемное генетическое расстройство, вызванное нерегулируемой активацией мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к росту гамартом в различных органах. Повреждения кожи, связанные с туберозным склерозом, часто развиваются в раннем возрасте, что является важным диагностическим критерием. Именно педиатры могут способствовать скорейшему диагностическому процессу, осуществлению разработки стратегии лечения и созданию последующего ухода за пациентами.

Диапазон возможных вариантов лечения поражений кожи при туберозном склерозе включает фармакологические (например, местные или системные ингибиторы mTOR) и нефармакологические (хирургическое удаление, лазерную терапию) методы.

**Ключевые слова:** дети, туберозный склероз, поражение кожи, ранняя диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении туберозного склероза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 222–230. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-222-230

Tuberous sclerosis is a multisystem genetic disorder caused by unregulated activation of a mammalian rapamycin target (mTOR), leading to the growth of hamartomas in various organs. Skin lesions associated with tuberous sclerosis often develop at early age, which is an important diagnostic criterion. It is the pediatricians who can contribute to an early diagnostic process, to develop treatment strategy and create follow-up care for patients.

Possible treatment options for skin lesions due tuberous sclerosis include pharmacological (e.g. local or systemic mTOR inhibitors) and non-pharmacological (surgical removal, laser therapy) methods.

**Key words:** children, tuberous sclerosis, skin lesions, early diagnostics, treatment.

**For citation:** Volgina S.Ya., Dorofeeva M.Yu. Participation of A Primary Pediatrician in the Early Diagnostics and Treatment of Tuberos Sclerosis in Children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(5): 222–230 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-222-230

Туберозный склероз представляет собой полисистемное расстройство, которое диагностировано примерно у 1,5–2 млн человек во всем мире с частотой 1 на 10 000 (у новорожденных 1 на 6000) [1–3]. В Российской Федерации расчетное число пациентов – 14 000 [3, 4]. Мутации в генах опухолевого супрессора *TSC1* (кодирует гамартин) или *TSC2* (кодирует туберин) участвуют в патогенезе туберозного склероза через утрату ингибирования фермента, который является мишенью для рапамицина в организме млекопитающих

(mTOR – mammalian Target of Rapamycin), что вызывает последующий рост доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг (кортикальные туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы), почки (почечная ангиомиолипома), легкие (лимфангиолейомиоматоз), сердце (кардиальные рабдомиомы) и кожу. Ингибирование mTOR приводит к блокировке нескольких специфических путей, по которым происходит передача сигнала [3, 5–9].

Кожные повреждения являются наиболее распространенными и легко определяемыми при туберозном склерозе. Более 90% пациентов имеют одно или несколько поражений кожи, которые обычно развиваются в раннем возрасте [5]. Для педиатров важно идентифицировать кожные проявления, связанные с туберозным склерозом, и рабдомиомы сердца для обеспечения быстрой диагностики, раннего начала лечения и наблюдения за различными осложнениями, связанными с заболеванием.

© С.Я. Волгина, М.Ю. Дорофеева, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, рук. кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Дорофеева Марина Юрьевна, – к.м.н., вед. научн. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7879-315X

## Диагностика tuberозного склероза

Клинический диагноз tuberозного склероза основан на сочетании больших и малых диагностических критериев, при этом кожные проявления заболевания составляют значительную их часть. К большим диагностическим критериям относятся гипопигментные пятна, ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на голове, околоногтевые фибромы, участки «шагреновой кожи», к малым диагностическим признакам — пятна типа «конфетти» (табл.1) [10]. Кожные признаки заболевания обнаруживаются при тщательном осмотре кожи [11], но проявляться могут в различные возрастные периоды [12, 13].

Несомненный диагноз tuberозного склероза устанавливается на основании наличия двух больших критериев или одного большого и двух более малых критериев; возможный диагноз — на основании наличия одного большого критерия, или одного большого и одного малого критериев, или двух (и более) малых критериев. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза tuberозного склероза.

**Гипопигментные пятна** (рис.1) — наиболее частые кожные проявления tuberозного склероза (встречаются в 90% случаев) [3, 12–14]. Они являются одним из первых манифестных признаков заболевания и нередко обнаруживаются с рождения. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при tuberозном склерозе преимущественно локализуются на туловище, конечностях и ягодицах, реже — на лице. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы этих пятен. Число гипопигментных пятен варьирует от 3–4 до 100 и более. Чаще всего встреча-

ются полигональные пятна, напоминающие отпечатки большого пальца руки, размером 0,5–3 см. Наиболее характерная форма пятен — овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см.



Рис. 1. Гипопигментные пятна.  
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)

Fig. 1. Hypomelanotic macules.  
(Courtesy of the M.Yu. Dorofeeva)

Таблица 1. Клинические диагностические критерии tuberозного склероза [10]

Table 1. Clinical Diagnostic Criteria for Tuberous Sclerosis Complex [10]

Большие критерии (основные)	Малые критерии (второстепенные)
Гипомеланотические макулы ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм в диаметре	Пятна типа «конфетти» на коже
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или фиброзные бляшки на голове	Дефекты эмали зубов ( $> 3$ )
Околоногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )
Участки «шагреновой кожи»	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамартомы сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ )*	Непочечная гамартомы
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз легких**	
Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )**	

Примечание. \* Сюда входят туберы и радиальные миграционные тракты в белом веществе головного мозга.

\*\* Сочетания лимфангиолейомиоматоза легких и ангиомиолипомы без других признаков tuberозного склероза недостаточно для окончательного диагноза.

Гипопигментные пятна типа «конфетти» встречаются у 2,8–28% пациентов и могут проявляться в любой период жизни человека как у детей, так и у взрослых [10, 14–17]. Эти многочисленные, небольшие (приблизительно 1–3 мм в диаметре) пятна чаще располагаются на дистальных отделах конечностей.

Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Для лучшей визуализации применяется лампа Вуда (Wood's lamp), которая излучает пучок света длиной волны 360 нм, селективно абсорбирующегося меланиновыми клетками кожи. Под светом этой лампы здоровая кожа выглядит тусклой, а участки кожи, имеющие дефицит меланина, ярко светятся.

*Белые пряди волос* (полиозис – от греческого слова «poliosis» – «серый») ресниц и бровей (рис. 2), как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком туберозного склероза [3, 4, 17].

*Ангиофибромы лица* (рис. 3) встречаются в 47–90% случаев у детей старше 5 лет. Ангиофибромы, как правило, развиваются после 2–5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1–4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета. Ангиофибромы располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках, носу, на подбородке по типу «крыльев бабочки». Иногда ангиофибромы образуют сливные участки [3, 4, 17].

*Фиброзные бляшки* (рис. 4) являются облигатным признаком туберозного склероза и встречаются у 20–40% больных. Они часто появляются уже на первом году жизни, иногда могут быть выявлены при рождении и служат одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу, но иногда они встречаются на волосистой части головы. Фиброзные бляшки имеют бежевый цвет, они шероховатые на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Размер и число бляшек может варьировать [3, 4, 14, 15, 18].

*Участок «шагреновой кожи»* (peau de chagrine – в переводе с французского «недубленая, грубая, жесткая кожа») представляет собой соединительнотканый невус, является облигатным признаком туберозного склероза и встречается у 50% больных (рис.5). В большинстве случаев участки «шагреновой кожи» появляются на втором десятилетии жизни, они преимущественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи. Количество участков «шагреновой кожи» варьируемо, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более [3, 4, 14, 15, 18].

*Околоногтевые фибромы* (рис. 6) – облигатный признак туберозного склероза, который встречается у 17–52% больных. Они представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг



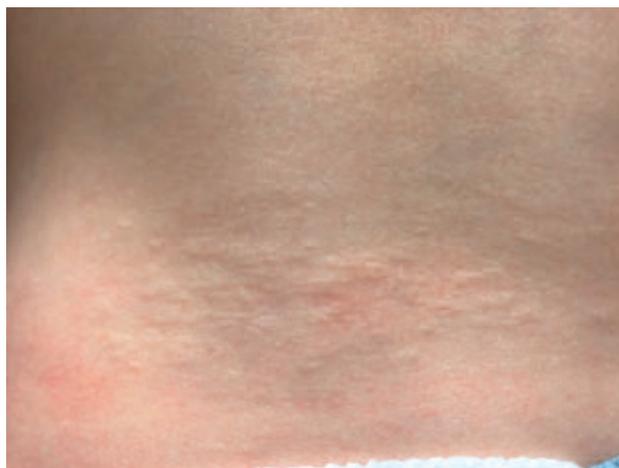
**Рис. 2. Седая прядь волос.**  
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)  
**Fig. 2. Hypomelanotic hair (poliosis).**  
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



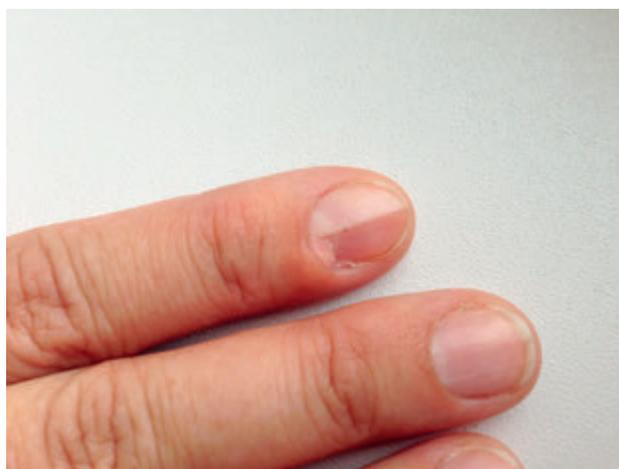
**Рис. 3. Ангиофиброма лица.**  
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)  
**Fig. 3. Facial angiofibroma.**  
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



**Рис. 4. Фиброзная бляшка на лбу.**  
(Предоставлено М.Ю.Дорофеевой)  
**Fig. 4. Fibrous forehead plaques.**  
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



**Рис. 5. Участок «шагреновой кожи».**  
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)  
*Fig. 5. Shagreen patch.*  
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)



**Рис. 6. Околоногтевая фиброма.**  
(Предоставлено М.Ю. Дорофеевой)  
*Fig. 6. Periungual fibroma.*  
(Courtesy of M. Yu. Dorofeeva)

ногтевой пластины. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни, чаще располагаются на пальцах ног. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Они склонны к прогрессирующему росту даже после их удаления [3, 4, 14, 15, 18].

Мягкие фибромы имеют место у 30% больных. Они представляют собой единичные или множественные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях (*molluscum fibrosum pendulum*). Другой вариант мягких фибром представляет собой множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования, размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу [3, 4, 14, 15, 18].

Наиболее типичные нарушения, выявляемые при исследовании ротовой полости, — узловые опухоли,

фибромы или папилломы, главным образом локализующиеся на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также могут встречаться на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе [3, 4]. Дефекты эмали зубов чаще встречаются у взрослых пациентов. Типичны нарушения эмали зубов в виде кратерообразных углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе [3, 4].

*Лечение кожных изменений, связанных с туберозным склерозом.* Согласно международным руководящим принципам консенсуса по лечению туберозного склероза, при любом быстропрогрессирующем симптоматическом поражении кожи рекомендуется использовать хирургические методы лечения, проводить лазеротерапию или применять топические ингибиторы mTOR [11].

В настоящее время продолжает изучаться эффективность и безопасность применения топических ингибиторов mTOR при кожных проявлениях, связанных с туберозным склерозом [19]. В соответствии с рекомендациями международного консенсуса применение топических ингибиторов mTOR является эффективным методом лечения ангиофибром лица. У детей с небольшими кожными проявлениями было достигнуто почти полное их исчезновение [20, 21]. Определение лучшего подхода к лечению кожных повреждений зависит от клинического течения заболевания, его тяжести и типа поражений [11, 22] (табл. 2).

У пациентов с растущей субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой, ангиомиолипомой почек или лимфангиолейомиоматозом легких лечение должно проводиться системными ингибиторами внутриклеточного сигнального пути mTOR [3, 5, 13, 37–41]. Следует отметить, что в Российской Федерации ингибитор mTOR эверолимус (Афинитор) зарегистрирован для лечения осложнений туберозного склероза по следующим показаниям: субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 1 года при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли диаметром  $\geq 1$  см; ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов 18 лет и старше, диаметром 3 см и более; фармакорезистентная эпилепсия, ассоциированная с туберозным склерозом у пациентов с 2 лет [3, 5]. Топические ингибиторы с эверолимусом в Российской Федерации не зарегистрированы [3, 5].

### **Роль педиатра в диагностике и лечении туберозного склероза**

Для своевременного выявления детей с туберозным склерозом педиатры должны быть хорошо осведомлены о диагностических критериях и кожных проявлениях этого заболевания. Следует помнить, что туберозный склероз является прогрессирующим заболеванием и степень выраженности симптомов

может меняться со временем. Для диагностирования новых симптомов или своевременного выявления осложнений болезни необходимо динамическое наблюдение за состоянием пациентов [3, 4, 13, 14].

Туберозный склероз — полисистемное заболевание, поэтому для комплексной оценки состояния и лечения пациенты нуждаются в наблюдении междисци-

плинарных специалистов — неврологов, психиатров, нефрологов, дерматологов, кардиологов, офтальмологов, пульмонологов, стоматологов [42]. Многие больные имеют нейропсихиатрические расстройства (нарушения поведения и обучения), для коррекции которых требуются занятия с дефектологами, психологами и нейропсихологами [3, 43, 44].

**Таблица 2. Варианты лечения проявлений туберозного склероза, связанных с поражением кожи и полости рта [22]**  
**Table 2. Treatment options of skin and oral pathology associated with tuberous sclerosis [22]**

Состояние	Методы лечения	Результаты лечения, особые отметки	Дополнительное обсуждение
Ангиофибромы лица	Топические ингибиторы mTOR: рапамацин (сиролимус) [20, 21, 23, 24] и эверолимус [9, 25–27]	Быстрая ответная реакция через несколько недель после начала терапии  Может быть более эффективным для небольших ранних поражений кожи, а также для предотвращения повторного возникновения после оперативного вмешательства.  Хорошо переносится без проявления системной токсичности	Необходима дальнейшая терапия
	Лазерная хирургия сосудов [21, 23, 24]	Обратите внимание: импульсный лазер на красителе для эритематозных поражений. Эффект может быть усилен в сочетании с 5-аминолевулиновой кислотой	Временное улучшение
	Аблятивная лазерная хирургия [23]  Хирургическое иссечение [14, 23, 28, 29]	Обратите внимание: фиброзные поражения кожи  Обратите внимание на наличие симптоматических значительных поражений кожи. Обратите внимание на одиночное или небольшое количество фиброзных поражений	Может потребоваться седация или общая анестезия  Возможно, потребуются седация
Фиброзные бляшки на голове	Хирургическое вмешательство [23]	Подумайте, может ли быть ускоренная прогрессия и / или наступить обезображивающий эффект	Может потребоваться седация Хирургические риски
Мягкие фибромы (папилломы)	Хирургическое иссечение	Лечение обычно не требуется	Минимальный хирургический риск
Гипопигментные пятна	Топические ингибиторы mTOR [30–35]	Лечение обычно не требуется, но следует учитывать их расположение в области лица и необходимость проведения косметической коррекции	Может потребоваться долгосрочное лечение Высокая стоимость
Околоногтевые фибромы	Аблятивное лазерное хирургическое удаление [32, 36]	Обратите особое внимание, если поражение симптоматическое или размеры фибромы >3 мм	Может потребоваться повторное хирургическое удаление
Фиброма /папиллома полости рта	Хорошая гигиена полости	Для уменьшения раздражения	Нет
	Другие варианты	Если имеются обструктивные проблемы, рассмотрите электрокаутеризацию, аблятивную лазерную хирургию или хирургическое удаление	Может потребоваться седация
Дефекты эмали зубов (зубные ямки)	Хорошая гигиена зубов	—	Нет
	Восстановление	Подумайте, есть ли риск для развития кариеса зубов	Может потребоваться седация
Кисты челюсти	Кюретаж, хирургическое удаление	Обратите внимание на риск деструкции кости	Может потребоваться седация

Таблица 3. Клинические рекомендации по проведению диагностических процедур при первичном и динамическом обследовании пациента с туберозным склерозом [11]

Table 3. Clinical recommendations for conducting diagnostic procedures for primary and dynamic examination of the patients with tuberous sclerosis [11]

Органы и предрасположенность	Рекомендации	
	Основные действия при первично диагностированном ТС или при подозрении на ТС	Динамическое наблюдение пациента с ТС или подозрением на ТС
Наследственность	Сбор наследственного анамнеза в трех поколениях для определения риска развития ТС у остальных членов семьи. При необходимости генетическое тестирование / семейное консультирование	Генетическое тестирование / семейное консультирование лиц репродуктивного возраста
Головной мозг	МРТ головного мозга для выявления корковых туберов, субэпендимальных узлов, миграционных трактов в белом веществе головного мозга и СЭГА.	МРТ каждые 1–3 года, если образования бессимптомны, в возрасте до 25 лет; МРТ 1 раз в 6–12 мес пациентов с бессимптомными СЭГА $\geq 1$ см
	Нейропсихиатрический скрининг (TAND) при нарушениях поведения и обучения	Нейропсихиатрический скрининг (TAND) при нарушениях поведения и обучения – ежегодно Всесторонняя оценка нейрокогнитивных расстройств в ключевые моменты развития:
	Обучение родителей новорожденных с ТС своевременному выявлению фокальных эпилептических приступов (угроза инфантильных спазмов!)	в 0–3, 3–6, 6–9, 12–16 и 18–25 лет
	Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного/ночного сна для оценки субклинической эпилептиформной активности – ежемесячно на первом году жизни, каждые 2 мес – на втором году жизни	Регулярное проведение ЭЭГ у пациентов с подозрением или уже выявленной эпилептиформной активностью
Почки	При эпилептических приступах: ЭЭГ бодрствования/видео-ЭЭГ-мониторинг – продолжительность исследования по показаниям	
	УЗИ органов брюшной полости и почек МРТ брюшной полости для выявления ангиомиолипом и кист почек Измерение АД для скрининга гипертонии Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для оценки функции почек	УЗИ органов брюшной полости и почек – ежегодно МРТ брюшной полости каждые 1–3 года на протяжении всей жизни пациента Измерение АД и СКФ ежегодно
Легкие	Исходное тестирование функции легких (ФВД), проведение теста 6-минутной ходьбы и компьютерной томографии легких высокого разрешения, если имеется риск развития ЛАМ (при нарушении ФВД) (обычно у женщин $\geq 18$ лет)	Клинический скрининг симптомов ЛАМ (при усилении одышки) при каждом посещении клиники Постоянное консультирование пациентов по вопросам влияния курения и использования эстрогенов на риск формирования ЛАМ. Использование компьютерной томографии легких высокого разрешения каждые 5–10 лет при отсутствии кист («сотовые легкие») при базовом сканировании или каждые 2–3 года при наличии кист в легких. Ежегодное исследование функции легких и 6-минутной ходьбы при наличии кист легких на базовом уровне
Сердце	ЭКГ во всех возрастных группах для выявления основных дефектов проводимости и нарушений ритма сердца. Эхокардиография проводится при постановке первичного диагноза. Если рабдомиома сердца выявляются при УЗИ в пренатальный период, необходимо проведение эхокардиографии новорожденному сразу после родов для оценки риска формирования сердечной недостаточности	ЭКГ во всех возрастных группах при бессимптомном течении ежегодно (по показаниям – чаще). Эхокардиография проводится в возрасте 6 лет (до и после 6 лет – по показаниям). Может потребоваться более частая или расширенная диагностика для пациентов с наличием симптомов

Окончание таблицы 3

Кожа	Тщательный осмотр кожи	Динамический осмотр кожи ежегодно
Зубы	Детальный стоматологический осмотр	Детальный стоматологический осмотр каждые 6 – 12 мес.
		Панорамное рентгенологическое исследование зубов в 7 лет
Глаза	Полный офтальмологический осмотр для выявления повреждений сетчатки и дефектов полей зрения	Офтальмологическая оценка проводится ежегодно

*Примечание.* ТС – туберозный склероз; МРТ – магнитно-резонансная томография; СЭГА – субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы; ЭЭГ – электроэнцефалография; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВД – функция внешнего дыхания; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ЭКГ – электрокардиограмма; УЗИ – ультразвуковое исследование.

В соответствии с международными рекомендациями необходимо тщательное обследование пациентов с недавно диагностированным заболеванием или с подозрением на туберозный склероз, а также регулярное динамическое наблюдение больных с уже установленным диагнозом или подозрением на заболевание [3, 4, 11, 13] (табл. 3).

Руководящие принципы консенсуса рекомендуют тщательную базовую оценку состояния пациентов с недавно диагностированным заболеванием или с подозрением на туберозный склероз, за которой следует постоянный мониторинг лиц с определенным или вероятным диагнозом (см. табл. 3) [9].

### Заключение

Туберозный склероз является полисистемным прогрессирующим заболеванием, при котором в течение жизни пациента в различных органах могут развиваться множественные доброкачественные опухоли. Ранняя диагностика туберозного склероза имеет первостепенное значение. Опухоли сердца могут быть выявлены при беременности или при рождении ребенка. Кожные симптомы могут быть выявлены при рождении ребенка

или развиваться в первые годы жизни. Именно врачу-педиатру отводится важная роль в ранней диагностике этого заболевания и предупреждении развития его осложнений. Совместно с междисциплинарной командой специалистов педиатр участвует в динамическом наблюдении за состоянием пациентов, в определении стратегии лечения и реабилитации детей.

Появление таргетной терапии ингибиторами mTOR оказалось многообещающим для лечения поражений кожи, связанных с туберозным склерозом. Хотя топические препараты ингибиторов mTOR, по-видимому, лучше переносятся при лечении кожных проявлений, чем лекарственные средства, предназначенные для системной таргетной терапии, необходимы дополнительные международные плацебо-контролируемые проспективные исследования для подтверждения их эффективности и безопасности. Ингибитор mTOR эверолимус (Афинитор), одобренный в РФ для лечения таких осложнений туберозного склероза, как субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома головного мозга, ангиомиолипома почки и фармакорезистентная эпилепсия, также эффективен для коррекции кожных проявлений заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Budde K., Gaedeke J.* Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 276–283. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.013
2. *Osborne J.P., Fryer A., Webb D.* Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N.Y. Acad Sci* 1991; 615: 125–127. DOI:10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x
3. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. М: АДРЕ 2017; 288. [Tuberous Sclerosis. Diagnosis and Treatment. M.Yu.Dorofeeva (ed.). Moscow: ADARE 2017; 288. (in Russ)]
4. *Волгина С.Я., Юров И.Ю., Белогурова М.Б., Белоусова Е.Д., Вахитов Х.М., Воинова В.Ю. и др.* Редкие болезни у детей. Коллективная монография. Под общ. ред. С.Я. Волгиной, И.Ю. Юрова. Казань: Медицина 2018; 206. [Volgina S.Ya., Yurov I.Yu., Belogurova M.B., Belousova E.D., Vakhitov Kh.M., Voynova V.Yu. et al. Rare diseases in children. Monograph. S.Ya. Volgina, I.Ju. Jurov (eds). Kazan: Meditsina 2018; 206. (in Russ)]
5. *Белоусова Е.Д., Володавец Д.В., Пивоварова А.М., Камышева О.В., Дорофеева М.Ю.* Таргетная терапия туберозного склероза. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(5): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112. [Belousova E.D., Vlodavets D.V., Pivovarova A.M., Katysheva O.V., Dorofeeva M.Yu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 106–112. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112]
6. *Huang J., Manning B.D.* The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J* 2008; 412: 179–190. DOI: 10.1042/BJ20080281
7. *Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S.* Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–668. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
8. *Randle S.C.* Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatric Annals* 2017; 46(4): e166-e171. DOI: 10.3928/19382359-20170320-01
9. *Mills J.D., Iyer A.M., van Scheppingen J., Bongaarts A., Anink J.J., Janssen B. et al.* Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex cortical tubers: implications for pathophysiology and treatment. *Sci Rep* 2017; 7(1): 8089. DOI: 10.1038/s41598-017-06145-8
10. *Northrup H., Krueger D.A.* Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Interna-

- tional Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.001
11. *Krueger D.A., Northrup H.* Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.002
  12. *Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V.* *Dermatology*. 3rd edn. Elsevier, 2012; 2776.
  13. *Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М.* Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(3): 58–74. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova)* 2014; 114(3): 58–74. (in Russ.)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781229>
  14. *Schwartz R.A., Fernández G., Kotulska K., Jóźwiak S.* Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189–202. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.05.004
  15. *Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.* Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911–917.
  16. *Huggins R.H., Schwartz R.A., Janniger C.* Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14: 137–145.
  17. *Webb D.W., Clarke A., Fryer A., Osborne J.P.* The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1–5.
  18. *Oyerinde O., Buccine D., Treichel A., Hong C., Lee C.R., Moss J., Darling T.N.* Fibrous cephalic plaques in tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(4): 717–724. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.027
  19. *Palmetun-Ekbäck M., Wiegleb-Edström D.* Topical rapamycin for angiofibromas in patients with tuberous sclerosis: how does it work in clinical practice? *Plast Aesthet Res* 2016; 3: 328–334. DOI: 10.20517/2347-9264.2016.60
  20. *Cardamone M., Flanagan D., Mowat D., Kennedy S.E., Chopra M., Lawson J.A.* Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014; 17: 631–638. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.05
  21. *Park J., Yun S.K., Cho Y.S., Song K.H., Kim H.U.* Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy. *Dermatology* 2014; 228: 37–41. DOI: 10.1159/000357033
  22. *Teng J.M., Cowen E.W., Wataya-Kaneda M., Gosnell E.S., Witman P.M., Hebert A.A. et al.* Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1095–1101. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.938
  23. *Balestri R., Neri I., Patrizi A., Angileri L., Ricci L., Magnano M.* Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 14–20. DOI: 10.1111/jdv.12665
  24. *Bae-Harboe Y.S., Geronemus R.G.* Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 555–557. DOI: 10.1002/lsm.2218
  25. *Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Tanaka M., Hayashi M., Matsumoto S., Yamamoto K., Katayama I.* Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153(1): 39–48. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.3545
  26. *Franz D.N., Budde K., Kingswood J.C., Belousova E., Sparagana S., de Vries P.J. et al.* Effect of everolimus on skin lesions in patients treated for subependymal giant cell astrocytoma and renal angiomyolipoma: final 4-year results from the randomised EXIST-1 and EXIST-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; DOI: 10.1111/jdv.14964
  27. *Jóźwiak S., Sadowski K., Kotulska K., Schwartz R.A.* Topical Use of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex—A Comprehensive Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2016; 61: 21–27. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2016.04.003
  28. *Fischer K., Blain B., Zhang F., Richards L., Lineaweaver W.C.* Treatment of facial angiofibromas of tuberous sclerosis by shave excision and dermabrasion in a dark-skinned patient. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 332–335.
  29. *Sener S., Sasmaz S.* Segmental tuberous sclerosis in a patient presenting as unilateral facial angiofibromas, periungual fibromas and Shagreen patch. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 980–982.
  30. *Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Nakamura A., Matsumoto S., Katayama I.* A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* 2012; 148: 138–139. DOI: 10.1001/archderm.148.1.138
  31. *Knöpfel N., Mañtin-Santiago A., Bauza A., Hervás J.A.* Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 802–803. DOI: 10.1016/j.ad.2013.09.013
  32. *Muzic J.G., Kindle S.A., Tollefson M.M.* Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1024–1025. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.87
  33. *Balestri R., Neri I., Patrizi A., Angileri L., Ricci L., Magnano M.* Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 14–20. DOI: 10.1111/jdv.12665
  34. *Dill P.E., De Bernardas G., Weber P., Lösch U.* Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 109–113. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2014.02.016
  35. *Tu J., Foster R.S., Bint L.J., Halbert A.R.* Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: follow up of a pilot study and promising future directions. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 63–69.
  36. *Liebman J.J., Nigro L.C., Matthews M.S.* Koenen tumors in tuberous sclerosis: a review and clinical considerations for treatment. *Ann Plast Surg* 2014; 73: 721–722. DOI:10.1097/SAP.0b013e31828d757d
  37. *Nathan N., Wang J.A., Li S., Cowen E.W., Haughey M., Moss J., Darling T.N.* Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 802–808. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.07.018
  38. *Franz D.N., Belousova E., Sparagana S., Bebin E.M., Frost M., Kuperman R. et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–132. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9
  39. *Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E. et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111–119. DOI:10.1093/ndt/gfv249
  40. *Goldberg H.J., Harari S., Cottin V., Rosas I.O., Peters E., Biswal S. et al.* Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783–794. DOI: 10.1183/09031936.00210714

41. Franz D.N., Agricola K., Mays M., Tudor C., Care M.M., Holland-Bouley K. et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol* 2015; 78: 929–938. DOI: 10.1002/ana.24523
42. Wataya-Kaneda M., Uemura M., Fujita K., Hirata H., Otsuga K., Kagitani-Shimono K. et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol* 2017; 24(9): 681–691. DOI: 10.1111/iju.13390
43. de Vries P.J., Whittemore V.H., Leclezio L., Byars A.W., Dunn D., Ess K.C. et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004
44. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733–745. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1

Поступила 07.08.18

Received on 2018.08.07

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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