



Белая С.А.✉, Лихачев С.А., Зайцев И.И., Козырева И.В., Свинковская Т.В., Сиз М.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Варианты течения эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозным комплексом, в детском возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Белая С.А., Лихачев С.А.; сбор материала – Белая С.А., Козырева И.В., Свинковская Т.В., Сиз М.А.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Белая С.А., Зайцев И.И.; редактирование – Белая С.А., Лихачев С.А.

Подана: 07.06.2023
Принята: 19.06.2023
Контакты: bela.sveta@mail.ru

Резюме

Введение. Эпилепсия у детей с туберозным склерозным комплексом (ТСК) наблюдается в 85–95% случаев в виде: эпилепсии с ранним дебютом (с 0 до 2 лет 11 месяцев и 29 дней), с поздним дебютом (с 3-летнего возраста и старше), синдромов инфантильных спазмов и Леннокса – Гасто.

Цель. Изучить эпилепсию, ассоциированную с ТСК, трансформацию в синдром Леннокса – Гасто у детей в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по 31.12.2019.

Материалы и методы. Была создана электронная база с информацией о 87 пациентах. Средний возраст на момент окончания исследования был 9 лет и 7 месяцев. Медиана возраста диагностики ТСК – 1 год и 4 месяца. Были выполнены электроэнцефалограммы (ЭЭГ), магнитная резонансная томография головного мозга с использованием седации в 78% случаев. Всем пациентам были сделаны ультразвукографические исследования органов брюшной полости и сердца.

Результаты. Эпилепсия была верифицирована у 93% пациентов, медиана возраста диагностирования – 6 месяцев [3 месяца; 1 год 4 месяца]. В группу с ранним дебютом (Гр1) были включены 81,48% (n=66) пациентов, с поздним (Гр2) – 18,52% (n=15) детей. Для Гр1 было характерно наличие синдрома инфантильных спазмов (СИС) в 69,69% случаев. В 19,69% случаев у пациентов Гр1 сформировался синдром Леннокса – Гасто. В 100% случаев синдрома Леннокса – Гасто в истории эпилепсии пациенты имели СИС.

Заключение. В Беларуси впервые было изучено течение эпилепсии, ассоциированной с ТСК, у детей. Характерна эпилепсия у 93% пациентов, преимущественно с дебютом в раннем детском возрасте, с фармакорезистентным течением в 70,37% случаев. Интеллектуальная недостаточность (ИН) в 58,02% случаев, при раннем дебюте судорог частота ИН достоверно выше в сравнении с пациентами с поздним дебютом. Во время изучения клинических вариантов лекарственной устойчивости были получены данные о том, что вариант *de novo* является наиболее вероятным в плане возможного формирования синдрома Леннокса – Гасто, а наличие варианта



с эффективным резервным лечением предполагает более управляемое течение фармакорезистентной эпилепсии. Изучение корреляции между возрастом начала эпилептических приступов и временем появления возрастзависимых признаков ТСК позволило сделать вывод, что ранний возраст появления ангиофибром на лице является предиктором раннего формирования лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, структурная эпилепсия, энцефалопатия эпилептическая и развития, лекарственная устойчивость, интеллектуальная недостаточность

Belaya S.✉, Likhachev S., Zaitsev I., Kozyreva I., Svinkovskaya T., Siz M.

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

Variants of the Course of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis Complex in Childhood

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Belaya S., Likhachev S.; data collection – Belaya S., Kozyreva I., Svinkovskaya T., Siz M.; statistical data processing, analysis and results interpretation, text writing – Belaya S., Zaitsev I.; editing – Belaya S., Likhachev S.

Submitted: 07.06.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: bela.sveta@mail.ru

Abstract

Introduction. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex (TSC) is observed in 85–95% of cases as: epilepsy with an early onset (from 0 to 2 years, 11 months and 29 days), with late onset (from 3 years of age and older), and infantile spasms and Lennox – Gastaut syndromes.

Purpose. To study epilepsy associated with TSC, transformation into Lennox-Gastaut syndrome in children in the Republic of Belarus in the period from 01.01.2015 to 12.31.2019.

Materials and methods. An electronic database with information on 87 patients was created. The mean age at the end of the study was 9 years and 7 months. The median age at diagnosis of TSC was 1 year and 4 months. Electroencephalograms (EEG), magnetic resonance imaging of the brain using sedation were performed in 78% of cases. All patients underwent ultrasonographic studies of the abdominal organs and the heart.

Results. Epilepsy was verified in 93% of patients, median age of diagnosis was 6 months [3 months; 1 year 4 months]. The group with early onset (Gr1) included 81.48% (n=66) of patients, and the group with late onset (Gr2) included 18.52% (n=15) of children. Gr1 was characterized by the presence of infantile spasm syndrome (SIS) in 69.69% of cases. In 19.69% of cases, Gr1 patients developed Lennox – Gastaut syndrome. In 100% of cases of Lennox – Gastaut syndrome with a history of epilepsy, patients had SIS.

Conclusions. In Belarus, for the first time, the course of epilepsy associated with TSC in children was studied. Epilepsy is characteristic in 93% of patients, mainly with a debut in early childhood, with a pharmacoresistant course in 70.37% of cases. Intellectual disability (ID) was revealed in 58.02% of cases, with an early onset of seizures the frequency of ID

was significantly higher compared to patients with a late onset. When studying clinical options for drug resistance, data were obtained suggesting that the de novo option was the most likely to form Lennox – Gastaut syndrome, while the presence of an effective backup treatment option suggested a more manageable course of drug-resistant epilepsy. The study of the correlation between the age of onset of epileptic seizures and the time of appearance of age-dependent signs of TSC led to the conclusion that the early age of facial angiofibromas is a predictor of early drug resistance formation.

Keywords: tuberous sclerosis complex, structural epilepsy, epileptic and developmental encephalopathy, drug resistance, intellectual disability

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склерозный комплекс (ТСК), туберозный склероз, болезнь Бурневилля – Прингля, относится к орфанной патологии, факоматозам с аутосомно-доминантным вариантом наследования. Для этого заболевания свойственно формирование гамартом в органах пациента из-за нарушения функций генов опухолевых супрессоров TSC1 или/и TSC2 и образования аномального белкового комплекса туберин – гамартин. Поражаются гамартомами кожный покров, глазные яблоки, сердце, почки, легкие и другие органы. В центральной нервной системе (ЦНС) к морфологическим проявлениям ТСК относятся туберы, субэпендимальные узлы (СУ) и субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) [1–5].

Эпилептические приступы являются наиболее часто встречающимся клиническим признаком поражения ЦНС, часто служат поводом для диагностического поиска, приводящего к верификации диагноза. Эпилепсия, ассоциированная с ТСК, наблюдается в 85–95% случаев, относится к ведущим факторам, приводящим к инвалидизации пациентов [6, 7]. В 2/3 случаев приступы дебютируют в первые 2 года жизни, с постепенным учащением до ежедневных, со склонностью к серийности и фармакорезистентному течению [8].

У детей с ТСК эпилепсия протекает в виде следующих клинических вариантов:

- структурная эпилепсия с ранним дебютом (в возрасте до 2 лет 11 месяцев и 29 дней), с поздним дебютом (с 3-летнего возраста и старше) [8];
- энцефалопатии эпилептические и развития (ЭЭР) (developmental and epileptic encephalopathies (DEE)):
 - синдром инфантильных спазмов (СИС) [9];
 - синдром Леннокса – Гасто (СЛГ) [10].

В соответствии с трехуровневой классификацией эпилепсии, ратифицированной Международной противэпилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE) в 2017 году, этиология эпилепсии, ассоциированной с ТСК, одновременно относится к структурной и генетической, что в дальнейшем определяет тактику ведения пациента [11].

Эпилептогенез при ТСК

Морфологическим субстратом эпилепсии считаются туберы и перитуберальная кора. Клетки в туберах характеризуются аномальной морфологией, ориентацией,



большими размерами; неспособностью к законченной дифференцировке. В головном мозге у пациентов с ТСК имеется сложная и распространенная эпилептическая сеть, которая состоит из туберов, тонких и динамических структурных аномалий, находящихся в белом и сером веществе мозга («микропузырьки», участки дисламинации, изолированные гигантские клетки), и множество обширных зон с *interictal high frequency oscillations* (HFOs) (межприступной высокой частотой колебаний). Патологическая нейронная сеть, обусловленная дисфункцией mTOR, формируется во время созревания структур головного мозга в интранатальном и постнатальном периодах [12].

Таким образом, изменения строения тел нейронов, аномалии дендритов, нарушение миграции клеток и организации слоев коры, дизрегуляция потенциалзависимых ионных каналов клеточных мембран, нарушение работы медиаторных систем, относятся к событиям, которые приводят к нарушению полярности клеток и дисбалансу между возбуждением и торможением, и являются основными звеньями эпилептогенеза у пациентов с ТСК [12].

В течение последних десятилетий появился термин «mTOR-патии». Это группа заболеваний, для которых дизрегуляция каскада mTOR является причиной формирования пороков развития коры головного мозга, к основным клиническим проявлениям относятся эпилепсия, аутизм и интеллектуальная недостаточность. Выделение mTOR-патий в отдельную группу позволило использовать знания, полученные при изучении патогенеза и таргетной терапии ТСК, для консервативного лечения этих пациентов [13, 14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить течение эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозным комплексом, трансформацию в синдром Леннокса – Гасто у детей в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по 31.12.2019.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения эпилепсии, ассоциированной с ТСК, в детском возрасте была создана электронная база с информацией о 87 пациентах, проживающих на территории Беларуси.

Для верификации диагноза использовались обновленные критерии 2012 и 2021 гг., рекомендованные Международными консенсусными конференциями по туберозному склерозному комплексу (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference) [3]. В базе 85 пациентов с клинически достоверным ТСК, из них выполнено генетическое исследование у 12 человек, и включены 2 человека с диагнозом безусловного ТСК без клинических признаков заболевания. Средний возраст пациентов на момент окончания исследования составлял 9 лет и 7 месяцев [1 месяц, 17 лет 11 месяцев 29 дней]. Из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Медиана возраста диагностики ТСК составила 1 год и 4 месяца [6 месяцев, 6 лет и 1 месяц]. Большая часть первичных сведений о пациентах с ТСК была получена из результатов на запросы, полученных от врачей-педиатров и детских неврологов регионов Республики Беларусь и г. Минска. В 35% случаев первичный диагноз ТСК был установлен при обращении пациентов по поводу симптоматической эпилепсии в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При создании электронной базы также были использованы

данные пациентов, которые состоят на учете в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Для анализа течения эпилепсии было проведено ретроспективное и проспективное обследование 87 пациентов.

При диагностировании эпилепсии у пациентов с ТСК использовалось определение, предложенное специалистами ILAE [11].

Для подтверждения диагноза использовались сведения о семиологии приступов, полученные из медицинской документации, у родителей пациентов и других очевидцев пароксизмальных состояний, при изучении видеоматериалов и при осмотре пациентов.

В 100% случаев были выполнены рутинные электроэнцефалограммы (ЭЭГ), амбулаторное и видео-ЭЭГ-мониторирование на диагностических станциях и электроэнцефалографах.

У 100% пациентов была неоднократно выполнена нейровизуализация (магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга) на аппаратах мощностью 1,5 и 3 ТСЛ с использованием седации в 78% случаев.

Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) – для независимых групп, критерий Хи-квадрат Пирсона – для оценки статистической значимости различий показателей, точный критерий Фишера – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (R) – для оценки взаимосвязи между показателями [15]. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Me (25%; 75%) [15]. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05 [15]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10, лицензия STA999K347156-W.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Варианты эпилепсии, ассоциированной с ТСК

Диагноз «эпилепсия» был верифицирован у 81 ребенка (93% из всех пациентов, включенных в базу данных), у 38 мальчиков (46,91%) и у 43 девочек (53,08%), без значимых различий для пола по методу Фишера. Me возраста диагностирования эпилептических приступов – 6 месяцев [3 месяца; 1 год 4 месяца], у мальчиков 7 месяцев [4 месяца; 1 год 2 месяца], у девочек 9 месяцев [3 месяца; 1 год 6 месяцев], без значимого различия между полами.

Пациенты с эпилепсией были разделены на 2 группы в зависимости от времени дебюта эпилептических приступов – с ранним дебютом Гр1, с поздним дебютом Гр2, у детей с ранним дебютом были выделены группы с историей СИС и с СЛГ. Полученные данные приведены в табл. 1.

В Гр1 были включены 66 (81,48%) человек, 31 (46,96%) мальчик, 35 (53,04%) девочек, в Гр2 – 15 (18,52%) детей, из них 8 (53,33%) мальчиков и 7 (46,67%) девочек, без значимых различий по полу.

Возраст дебюта приступов в Гр1 – 6 месяцев [3 месяца; 11 месяцев], для мальчиков 6 месяцев [4 месяца; 11 месяцев], для девочек 6 месяцев [3 месяца; 11 месяцев], без значимых различий по полу.



Таблица 1
Структурная эпилепсия у пациентов с ТСК
Table 1
Structural epilepsy in TSC patients

Эпилепсия	Количество пациентов	Возраст дебюта эпилептических приступов (лет, месяцев)			Пол (м/ж)	Возраст дебюта эпилептических приступов (лет, месяцев)		
		Me	LQ	UQ		Me	LQ	UQ
Структурная эпилепсия	81 (93%)	6 мес.	3 мес.	1 год 4 месяца	м 38 (46,91%)	7 мес.	4 мес.	1 год 2 мес.
					ж 43 (53,08%)	9 мес.	3 мес.	1 год 6 мес.
Гр1	66 (81,48%)	6 мес.	3 мес.	11 мес.	м 31 (46,96%)	6 мес.	4 мес.	11 мес.
					ж 35 (53,04%)	6 мес.	3 мес.	11 мес.
С историей СИС	46 (69,69%)	6 мес.	4 мес.	10 мес.	м 25 (54,35%)	6 мес.	4 мес.	11 мес.
					ж 21 (45,65%)	6 мес.	4 мес.	6 мес.
СЛГ	13 (19,69%)	6 мес.	3 мес.	6 мес.	м 6 (46,15%)	6 мес.	6 мес.	6,5 мес.
					ж 7 (53,85%)	3 мес.	2 мес.	6 мес.
Гр2	15 (18,51%)	6 лет	4 года	8 лет	м 8 (53,33%)	6 лет 8 мес.	4 года 5 мес.	8 лет 1 мес.
					ж 7 (46,67%)	5 лет	4 года	7 лет

Возраст появления приступов в Гр2 – 6 лет [4 года; 8 лет], для мальчиков 6 лет 8 месяцев [4 года 5 месяцев; 8 лет 1 месяц], для девочек 5 лет [4 года; 7 лет], без значимых различий по полу.

Для пациентов в Гр1 было характерно наличие СИС у 46 человек (69,69%), у 25 мальчиков (54,35%) и у 21 девочки (45,65%), без значимых различий для пола по методу Фишера. Возраст дебюта СИС – 6 месяцев [4 месяца; 10 месяцев], для мальчиков 6 месяцев [4 месяца; 11 месяцев], для девочек 6 месяцев [4 месяца; 6 месяцев], без значимых различий по полу.

По современным представлениям СИС относятся к группе ранних ЭЭР, которые характеризуются тяжелыми приступами, резистентными к противоэпилептическим лекарственным средствам (ПЭЛС), с дебютом до 2-летнего возраста, с характерными стойкими нарушениями ЭЭГ и когнитивным дефицитом. У этих пациентов частые эпилептические приступы могут способствовать прогрессированию церебральной дисфункции помимо основного заболевания – ТСК [9].

К классической триаде СИС относятся инфантильные спазмы (ИС), гипсаритмия, задержка и/или регресс имевшегося развития до дебюта синдрома [9].

Для инфантильных спазмов, ассоциированных с ТСК, характерно сочетание с фокальными приступами на всем протяжении заболевания. В структуре ИС практически всегда выражен фокальный компонент в дебюте приступа. На рис. 1а показана межиктальная ЭЭГ 2-месячного пациента с ТСК с наличием спайк-волновых комплексов в левом полушарии головного мозга, на рис. 1б – иктальная ЭЭГ того же пациента с фокальным моторным дебютом инфантильного спазма в виде клоний правой руки и на рис. 1с – иктальная ЭЭГ асимметричного экстензорного инфантильного спазма у этого мальчика.



Рис. 1а. Межиктальная ЭЭГ пациента с ТСК в возрасте 2 месяцев
Fig. 1a. Interictal EEG of a patient with TSC at the age of 2 months

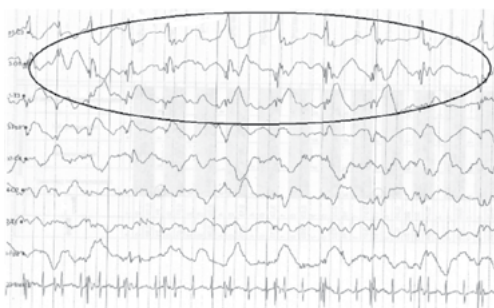


Рис. 1b. Иктальная ЭЭГ фокального моторного дебюта инфантильного спазма в виде клоний правой руки
Fig. 1b. Ictal EEG of the focal motor debut of infantile spasm in the form of right hand clonus

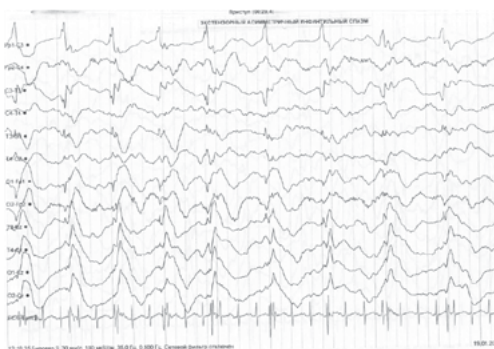


Рис. 1с. Иктальная ЭЭГ асимметричного экстензорного инфантильного спазма
Fig. 1c. Ictal EEG of asymmetric extensor infantile spasm

Гипсаритмия – это межиктальная электрофизиологическая картина в виде высокоамплитудной (>300 мкВ), хаотичной медленноволновой активности с многочисленными спайками, острыми и медленными пик-волновыми комплексами без существенной синхронизации – как во время бодрствования, так и в фазу non-REM



сна, с выраженным затуханием в фазе REM сна [9]. Для ИС, ассоциированных с ТСК, характерна модифицированная асимметричная гипсаритмия, зонально акцентуированный вариант с максимальным проявлением в отделах головного мозга, преимущественно в лобных [9].

У 13 пациентов был диагностирован синдром Леннокса – Гасто (в 19,69% случаев в Гр1), у 6 мальчиков (46,15%) и у 7 девочек (53,85%), без значимых различий для пола по методу Фишера. Возраст дебюта СЛГ – 6 месяцев [3 месяца; 6 месяцев], для мальчиков 6 месяцев [6 месяцев; 6,5 месяца], для девочек 3 месяца [2 месяца; 6 месяцев], без значимых различий по полу.

Для этого варианта ЭЭР характерны наличие нескольких типов эпилептических приступов, обязательно включающих тонические, абсолютно фармакорезистентное течение, когнитивные и поведенческие нарушения, которые могут быть минимальными в дебюте заболевания с постепенным прогрессированием до выраженных, диффузная медленная спайк-волновая и генерализованная пароксизмальная быстрая активность на ЭЭГ [16, 17]. В общей популяции в конечном итоге СЛГ обычно развивается из других форм эпилепсий у 3,6% детей с эпилептическими приступами, примерно у 20% пациентов с историей СИС [17, 18].

Во время нашего исследования в 100% случаев пациенты с СЛГ имели в истории эпилепсии СИС. Для пациентов с СЛГ, ассоциированным с ТСК, были более характерны тонические приступы в сочетании с миоклоническим компонентом, на рис. 2а показана иктальная ЭЭГ миоклонически-тонического припадка у 12-летнего пациента. Часто регистрировались атипичные абсансы, верификация их была затруднена без холтеровского мониторингирования ЭЭГ, так как эти припадки при СЛГ характеризовались минимальными клиническими проявлениями, однако были склонны к статусному течению и усугубляли когнитивные нарушения пациента, на рис. 2b представлена иктальная ЭЭГ атипичного абсанса у 8-летнего пациента.

Основным ЭЭГ-паттерном, подтверждающим диагноз СЛГ, являлась диффузная медленная спайк-волновая активность, которая регистрировалась во время бодрствования (рис. 3а) и во время сна (рис. 3б).

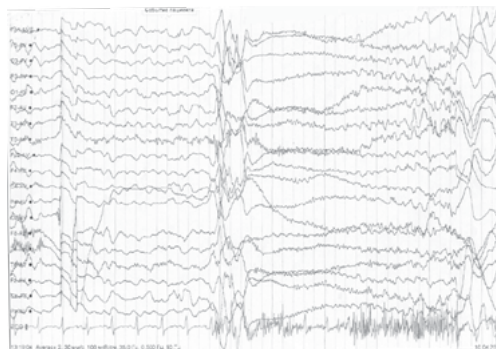


Рис. 2а. Иктальная ЭЭГ миоклонически-тонического припадка у 12-летнего пациента с ТСК
Fig. 2a. Ictal EEG of a myoclonic-tonic seizure in a 12-year-old patient with TSC

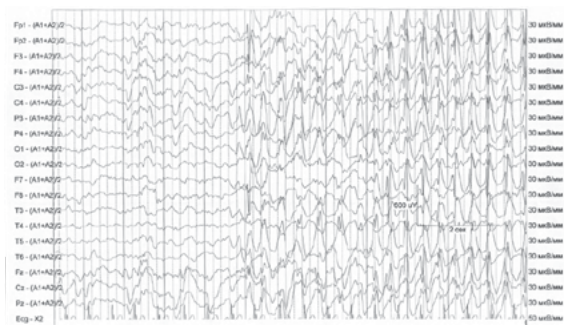


Рис. 2b. Иктальная ЭЭГ атипичного абсанса у 8-летнего пациента с ТСК
Fig. 2b. Ictal EEG of an atypical absence in an 8-year-old patient with TSC

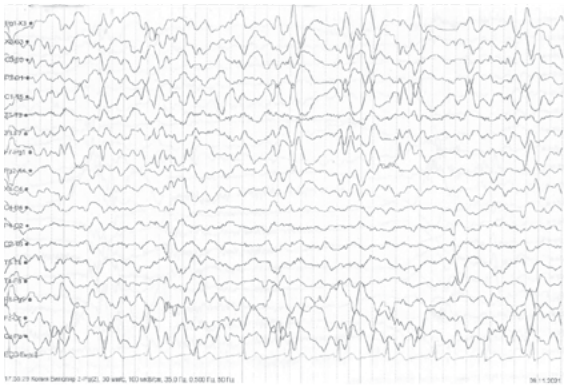


Рис. 3а. Диффузная медленная спайк-волновая активность у пациента с ТСК в 14 лет во время бодрствования
Fig. 3a. Diffuse slow spike-wave activity in a 14-year-old patient with TSC while awake



Рис. 3б. Диффузная медленная спайк-волновая активность у пациента с ТСК в 14 лет во сне
Fig. 3b. Diffuse slow spike-wave activity in a 14-year-old patient with TSC during sleep

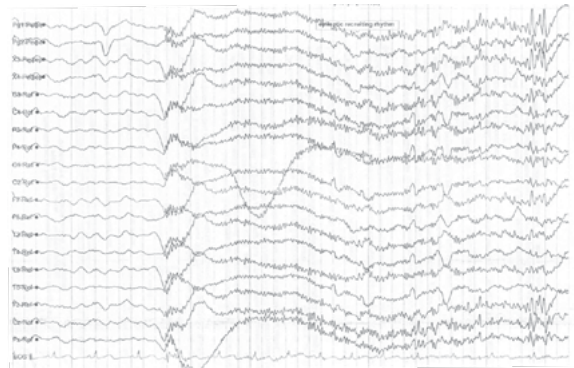


Рис. 4а. Epileptic recruiting rhythm у пациента в 14-летнем возрасте
Fig. 4a. Epileptic recruiting rhythm in a 14-year-old patient

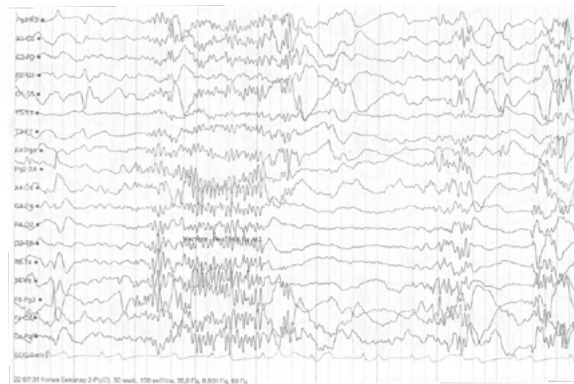


Рис. 4б. Феномен «вспышка – подавление» у пациента в 14-летнем возрасте
Fig. 4b. Flash-suppression phenomenon in a 14-year-old patient

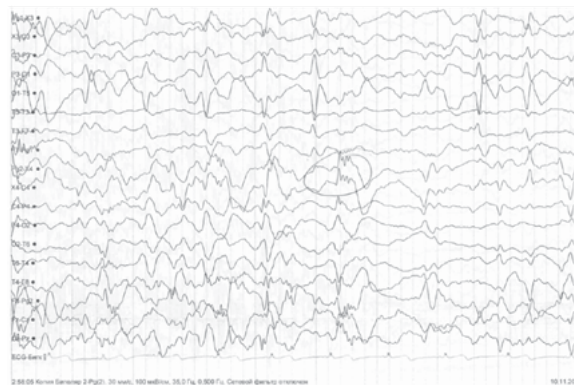


Рис. 4с. Пробеги lafa в F4-F8 у пациента в 14-летнем возрасте
Fig. 4c. Runs lafa at F4-F8 in a 14-year-old patient

Для пациентов с СЛГ были характерны следующие патологические феномены на ЭЭГ: быстрая диффузная активность в виде epileptic recruiting rhythm (рис. 4а), высокоамплитудные разряды комплексов полиспайк-волна по типу «вспышка – подавление» (рис. 4b), пробеги Iaf в F4-F8 (рис. 4с).

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ)

Фармакорезистентное течение эпилепсии, ассоциированной с ТСК, наблюдалось у 57 детей (70,37%), у 27 мальчиков (47,37%) и у 30 девочек (52,63%), без значимых различий по полу. Лекарственная устойчивость подтверждалась, если при применении двух ПЭЛС, хорошо переносимых и правильно подобранных в монотерапии или в комбинации, не было терапевтического эффекта, так называемого исхода без приступов [19, 20]. Под «исходом без приступов» специалисты ILAE понимают 12 месяцев отсутствия эпилептических приступов или наличие трехкратного интервала без пароксизмов, если эти состояния редкие [20]. Полученные данные в нашем исследовании представлены в табл. 2.

У детей в Гр1 фармакорезистентная эпилепсия зарегистрирована у 50 человек (75,76%), у 24 (48%) мальчиков, у 26 (52%) девочек. В Гр2 лекарственная устойчивость наблюдалась у 7 детей из 15 пациентов (46,66%), у 4 (57,14%) мальчиков и у 3 (42,86%) девочек. Достоверных отличий не получено.

При дальнейшем наблюдении у пациентов с историей СИС эпилепсия приобрела фармакорезистентное течение в 80,43% случаев – у 37 пациентов, у 19 (51,35%) мальчиков, у 18 (48,65%) девочек, без достоверных отличий по полу.

Таблица 2
Фармакорезистентная эпилепсия у пациентов с ТСК
Table 2
Drug-resistant epilepsy in TSC patients

Вариант эпилепсии	Фармакорезистентность	Мужской пол	Женский пол
Структурная эпилепсия	57 (70,37%)	27 (47,37%)	30 (52,63%)
Гр1	50 (75,76%)	24 (48%)	26 (52%)
С историей СИС	37 (80,43%)	19 (51,35%)	18 (48,65%)
Гр2	7 (46,66%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)

Таблица 3
Клинические варианты фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с ТСК
Table 3
Clinical variants of drug-resistant epilepsy associated with TSC

Вариант эпилепсии	Количество пациентов с фармакорезистентностью	Клинические варианты фармакорезистентности			
		резистентность de novo	отсроченное сопротивление	паттерн нарастания и убывания	IV вариант
Структурная эпилепсия	57	20 (35,09%)	6 (10,53%)	24 (42,11%)	7 (12,28%)
Гр1	50	19 (38,00%)	6 (12,00%)	21 (42,00%)	4 (8,00%)
СЛГ	13	10 (76,92%)	3 (23,08%)	0	0
Гр2	7	1 (14,3%)	0	3 (42,85 %)	3 (42,85%)



Были изучены варианты формирования фармакорезистентности у пациентов с ТСК. Описаны четыре клинических образца лекарственной устойчивости:

- резистентность *de novo* (или *ab initio*) к ПЭЛС, у пациента никогда не наблюдается «исхода без приступов» с дебюта эпилепсии;
- отсроченное сопротивление, у пациента первоначально прекращаются судороги, затем возобновляются и становятся неконтролируемыми;
- паттерн нарастания и убывания (или колебания), эпилепсия попеременно контролируется и не контролируется;

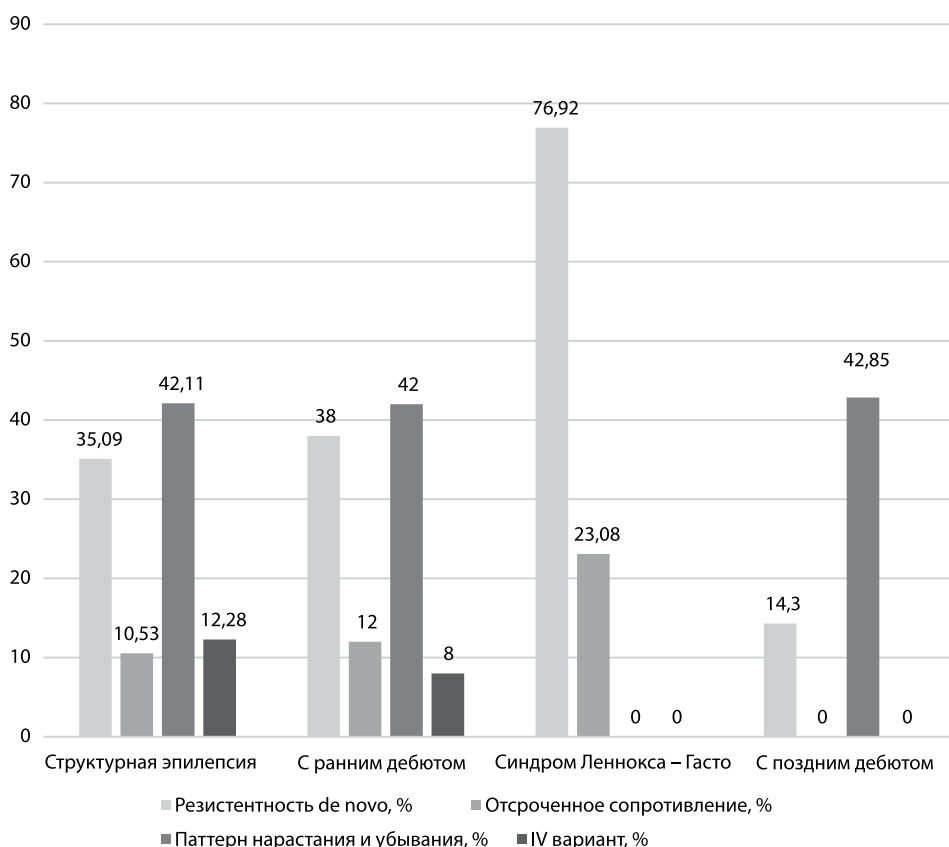


Рис. 5. Клинические варианты фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с ТСК

Примечания: у пациентов с ТСК при синдроме Леннокса – Гасто резистентность *de novo* встречается достоверно чаще, чем при эпилепсии с ранним дебютом, 76,92% и 38% соответственно; у пациентов с ТСК с эпилепсией с поздним дебютом IV вариант течения эпилепсии встречается достоверно чаще, чем при эпилепсии с ранним дебютом, 42,85% и 8% соответственно.

Fig. 5. Clinical variants of drug-resistant epilepsy associated with TSC

Notes: in TSC patients with Lennox-Gastaut syndrome, *de novo* resistance occurs significantly more often than in epilepsy with an early onset, 76.92% and 38%, respectively; in TSC patients with epilepsy with a late onset, the IV variant of the epilepsy course occurs significantly more often than in those with early-onset epilepsy, 42.85% and 8%, respectively.

- IV вариант, когда эпилепсия изначально резистентна, в дальнейшем эффективно резервное лечение [21].

Результаты изучения клинических вариантов формирования лекарственной устойчивости представлены в табл. 3 и изображены на диаграмме на рис. 5.

У детей со структурной лекарственно-устойчивой эпилепсией отмечены следующие варианты формирования фармакорезистентности:

- резистентность de novo у 20 человек (35,09%);
- отсроченное сопротивление у 6 детей (10,53%);
- паттерн нарастания и убывания у 24 пациентов (42,11%);
- IV вариант у 7 пациентов (12,28%).

У пациентов в Гр1 получены следующие данные по вариантам формирования лекарственной устойчивости:

- резистентность de novo у 19 (38,00%) человек;
- отсроченное сопротивление у 6 (12,00%) пациентов;
- паттерн нарастания и убывания у 21 (42,00%) ребенка;
- IV вариант у 4 детей (8,00%).

Из этой группы пациентов у 13 сформировался синдром Леннокса – Гасто, у 3 пациентов был вариант отсроченного сопротивления (23,08%), у 10 человек был вариант фармакорезистентности de novo (76,92%), при сравнении с таким же вариантом в Гр1 получено достоверное отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона, $\chi^2=15,19$, $p<0,05$.

Из 15 детей в Гр2 у 7 отмечена лекарственная устойчивость:

- у 1 человека – резистентность de novo (14,3%);
- у 3 детей – паттерн нарастания и убывания (42,85%);
- у 3 пациентов – IV вариант (42,85%).

При сравнении IV варианта формирования фармакорезистентности у пациентов в Гр1 и Гр2 получена достоверная разница по точному критерию Фишера 0,027.

Интеллектуальная недостаточность (ИН)

Для обозначения всего спектра нейропсихиатрических нарушений у пациентов с ТСК в 2012 году в международную медицинскую практику был введен термин «ТСК-ассоциированные нейропсихиатрические расстройства» (TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders, TAND) [22].

Для оценки TAND существуют 6 уровней исследований: поведенческий, психиатрический, интеллектуальный, академический, нейропсихологический и психологический [22].

Интеллектуальная недостаточность (intellectual disability, ID), или умственная отсталость (mental retardation), относится к академическому уровню, в настоящее время определяется как группа синдромов, которые начинаются в раннем возрасте, характеризуются «разными, часто уникальными, для каждого пациента моделями развития выраженных и стойких нарушений когнитивных и личностных функций, таких как интеллект, обучение, адаптивное поведение и навыки». Это динамическое состояние, которое наблюдается на протяжении всей жизни у человека [23].

Обычно нарушение когнитивных функций оценивается с помощью балла IQ, получаемого из тестирования интеллекта, показатель менее 70 соответствует ИН. В соответствии с международными рекомендациями в когнитивную оценку следует



включать нейропсихологическое тестирование, которое расширяет диагностические возможности в сложных случаях [24]. По данным Регистра tuberозного склероза для повышения осведомленности о болезнях (Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)), в который были включены сведения о 2093 пациентах с ТСК из 31 страны со средним возрастом 13 лет (диапазон 0–71), из них 63,3% были пациенты детского возраста, до 45–60% имели интеллектуальную недостаточность разной степени [8].

В нашем исследовании было изучено наличие или отсутствие ИН у пациентов. Психологами по месту жительства детям в возрасте от 6 до 9 лет был выполнен тест Векслера, адаптированный для детского возраста. Впоследствии показатели интеллектуального тестирования были интерпретированы врачами – психиатрами-наркологами и были уточнены диагнозы. Полученные результаты отображены в табл. 4. В нашем исследовании изучалось наличие ИН у пациентов с различными вариантами течения эпилепсии, пациенты были разделены на следующие группы: со структурной эпилепсией, со структурной эпилепсией с фармакорезистентным течением, со структурной эпилепсией с ранним дебютом и наличием фармакорезистентности (Гр3), со структурной эпилепсией с поздним дебютом и наличием фармакорезистентности (Гр4), эпилепсии с историей СИС.

Из 81 ребенка со структурной эпилепсией у 45 зарегистрирована ИН (58,02%), у 24 (53,33%) мальчиков и у 21 (46,66%) девочки, без отличий для пола. Из 57 человек с фармакорезистентным течением эпилепсии у 39 – ИН (68,42%), у 18 (46,15%) мальчиков и у 20 (51,28%) девочек. Без достоверных отличий при сравнении этих 2 групп.

Из 50 человек в Гр3 у 37 пациентов ИН (74,00%), у 18 (48,64%) мальчиков и у 19 (51,34%) девочек. Из 7 человек в Гр4 у 2 пациентов ИН (28,57%), у 1 (50%) мальчика и у 1 (50%) девочки, получена достоверная разница по методу Фишера ($p=0,002$) при сравнении 2 групп.

При дальнейшем наблюдении у пациентов с историей СИС интеллектуальная недостаточность различной степени была диагностирована у 33 человек (71,74%), у 15 (45,45%) мальчиков и у 18 (54,54%) девочек, без отличий по полу.

Ограничения метода: в исследование были включены 17 (19,54%) пациентов в раннем детском возрасте, у которых в силу возраста не было возможности сделать тест Векслера и подтвердить или опровергнуть наличие ИН.

Таблица 4
ИН у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТСК
Table 4
ID in patients with TSC-associated epilepsy

Вариант эпилепсии	ИН	Мужской пол	Женский пол
Структурная эпилепсия	45 (58,02%)	24 (53,33%)	21 (46,66%)
Фармакорезистентная структурная эпилепсия	39 (68,42%)	18 (46,15%)	20 (51,28%)
Гр3	37 (74,00%)	18 (48,64%)	20 (51,28%)
Гр4	2 (28,57%)	1 (50%)	1 (50%)
Эпилепсия с историей СИС	33 (71,74%)	15 (45,45%)	18 (54,54%)

Корреляция между течением эпилепсии и появлением возрастзависимых клинических признаков на кожном покрове, в почках

У пациентов с ТСК в детском возрасте в Беларуси было изучено время выявления симптомов заболевания на кожном покрове, в почках, полученные результаты находятся в табл. 5.

Данные о критериях ТСК на кожном покрове были получены в результате личных осмотров пациентов исследователем, в том числе с использованием лампы Вуду, и в беседах с родителями. Для верификации клинических признаков поражения почек использовался метод ультразвуковой диагностики, СЭГА диагностировалась при выполнении нейровизуализации с введением контрастного вещества. Получены достоверные отличия для пола по методу Фишера (0,037) при сравнении возраста выявления и возникновения кист почек у мальчиков и девочек. При проведении сравнения возраста диагностирования других клинических признаков ТСК для пола отличий не было выявлено.

Таблица 5
Клинические возрастзависимые признаки ТСК
Table 5
Clinical age-related signs of TSC

Клинический признак ТСК	Количество пациентов	Возраст возникновения и/или выявления (лет, месяцев)			Пол (м/ж)	Возраст возникновения и/или выявления (лет, месяцев)		
		Me	LQ	UQ		Me	LQ	UQ
Гипопигментные пятна	86 (98,85%)	1 мес.	1 мес.	3 мес.	м 43 (50%)	1 мес.	1 мес.	3 мес.
					ж 43 (50%)	1 мес.	1 мес.	3,5 мес.
Участки «шагреневой кожи»	21 (24,13%)	1 мес.	1 мес.	1 год	м 10 (23,25%)	1 мес.	1 мес.	1 год 11 мес.
					ж 11 (25%)	3 мес.	1 мес.	1 год
Ангиофибромы на лице	38 (43,67%)	6 лет	5 лет	9 лет	м 15 (34,9%)	5 лет 8 мес.	5 лет	10 лет
					ж 23 (52,3%)	6 лет 6 мес.	5 лет	9 лет
Фибромы дистальных отделов конечностей	12 (13,8%)	9 лет	7 лет 9 мес.	11 лет	м 4 (9,3%)	10 лет 6 мес.	8 лет 3 мес.	13 лет 6 мес.
					ж 8 (18,2%)	8 лет 6 мес.	6 лет 6 мес.	9 лет 6 мес.
Ангиомиолипомы почек	46 (52,9%)	6 лет 4 мес.	5 лет	9 лет 11 мес.	м 19 (44,2%)	8 лет	6 лет	10 лет
					ж 27 (61,4%)	8 лет 8 мес.	7 лет 6 мес.	9 лет 2 мес.
Кисты почек	13 (14,95%)	5 лет 10 мес.	3 года 3 мес.	10 лет	м 3 (9,3%)	10 лет	10 лет	13 лет 4 мес.
					ж 10 (22,7%)	4 года 7 мес.	2 года 1 мес.	10 лет
СЭГА	25 (28,73%)	9 лет	3 года 2 мес.	11 лет 8 мес.	м 9 (20,9%)	8 лет 1 мес.	9 мес.	12 лет 11 мес.
					ж 16 (36,4%)	9 лет	4 года 1 мес.	11 лет



Таблица 6
Корреляция между возрастом начала эпилептических приступов и возрастом выявления ангиофибром на лице
Table 6
Correlation between the age of onset of epileptic seizures and the age of detection of facial angiofibromas

Группы пациентов	Коэффициент корреляции Спирмена
Пациенты со структурной эпилепсией (n=81)	$r_{xy2}=0,265$
Пациенты с фармакорезистентным течением эпилепсии (n=57)	$r_{xy2}=0,334$
Пациенты с фармакорезистентным течением эпилепсии и интеллектуальной недостаточностью (n=39)	$r_{xy2}=0,466$
Пациенты с синдромом Леннокса – Гасто (n=13)	$r_{xy2}=0,589$

Была изучена корреляция между возрастом дебюта эпилепсии при различных вариантах ее течения и возрастом возникновения признаков ТСК на кожном покрове, в почках и СЭГА в детском возрасте. Пациенты были разделены на группы в зависимости от течения эпилепсии и наличия ИН (со структурной эпилепсией, с фармакорезистентным течением эпилепсии, с фармакорезистентным течением и ИН, с СЛГ).

Коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient) между возрастом начала эпилептических приступов и возрастом выявления ангиофибром на лице у этих групп пациентов отражен в табл. 6.

Исходя из полученных значений, теснота (сила) корреляционной связи по шкале Чеддока в группах пациентов постепенно усиливается от слабой к умеренной до заметной в зависимости от тяжести проявлений эпилепсии у пациентов.

Получены интересные коэффициенты корреляции Спирмена у пациентов без фармакорезистентного течения эпилепсии между возрастом начала эпилептических приступов и возрастом выявления ангиомиолипом почек – $r_{xy2}=0,4048$, между возрастом дебюта эпилепсии и выявлением СЭГА – $r_{xy2}=0,384$.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследователи, занимавшиеся изучением структурной эпилепсии, ассоциированной с ТСК в детском возрасте, приводят данные, которые существенно не отличаются от полученных в нашей работе. Высокая частота эпилепсии, в том числе с фармакорезистентным течением, наличие у большей части в истории заболевания ЭЭР являются причиной пристального внимания эпилептологов к этой группе пациентов. Достаточно хорошо изучены предикторы формирования ФРЭ: к ним относятся раннее начало эпилептических пароксизмов, их высокая частота (в некоторых случаях до 100 в сутки), наличие СИС в истории эпилепсии, быстрое формирование нескольких фокусов на ЭЭГ, сочетание с интеллектуальными нарушениями [26]. Такие же данные были получены при изучении нашей группы пациентов.

При изучении клинических вариантов формирования ФРЭ были получены сведения, что при формировании синдрома Леннокса – Гасто преимущественно имеет место вариант *de novo* (в 76,92% случаев), получено достоверное отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона. Наличие варианта, при котором лекарственная устойчивость формируется в дебюте эпилепсии, но при применении резервной терапии

приступы поддаются контролю, предполагает более благоприятное и управляемое течение фармакорезистентной эпилепсии в дальнейшем. Имеющиеся теории формирования лекарственной устойчивости: фармакокинетическая, гипотеза нейронной сети, гипотеза внутренней тяжести, гипотеза варианта гена, гипотеза мишени и гипотеза транспортера – к сожалению, в полной мере не объясняют феномен фармакорезистентности. Изучение этой группы пациентов в дальнейшем поможет расширить знания в этой области.

Кроме того, были получены интересные результаты при изучении возраста появления клинических признаков на кожном покрове, в почках, в головном мозге и дебюта эпилепсии у детей с ТСК. Сила корреляционной связи между возрастом появления ангиофибром на лице и началом эпилептических приступов постепенно нарастает у пациентов с более агрессивным течением по сравнению с детьми с более управляемой эпилепсией. Ранний возраст появления ангиофибром на лице является одним из маркеров раннего формирования ФРЭ при ТСК. Этот феномен естественно объясняется единым патогенетическим механизмом формирования туберов в ЦНС и ангиофибром на коже лица, связанных с поломкой в генах TSC1 или/и TSC2, наличием общих первичных зародышевых слоев для формирования нервной системы и кожи в онтогенезе [27]. Отсутствие корреляционной связи между возрастом появления фибром дистальных отделов конечностей, участков «шагреновой кожи» и дебютом эпилепсии можно объяснить существенным вкладом соматического мозаицизма, в том числе тканеспецифического [27], в формирование клинических признаков ТСК у пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Беларуси впервые было изучено течение эпилепсии, ассоциированной с ТСК, у детей. Для пациентов с ТСК характерно наличие эпилептических приступов у более 90% детей, преимущественно с дебютом в раннем детском возрасте, с высокой склонностью к фармакорезистентному течению, при этом возраст начала приступов не оказывает существенного влияния на формирование лекарственной устойчивости. Практически у половины пациентов был в истории заболевания синдром инфантильных спазмов. У 15% пациентов сформировался синдром Леннокса – Гасто. Более 50% пациентов имеют интеллектуальную недостаточность различной степени, при этом у детей с ранним дебютом судорог частота формирования интеллектуальной недостаточности достоверно выше в сравнении с пациентами с поздним дебютом фармакорезистентной эпилепсии. Наличие фармакорезистентного течения заболевания не оказывает значительного влияния на формирование интеллектуальной недостаточности у детей. Эти данные коррелируют с результатами других исследований, опубликованными в медицинской литературе.

Во время изучения клинических вариантов лекарственной устойчивости были получены данные, которые свидетельствуют, что вариант *de novo* является наиболее вероятным в плане возможного формирования синдрома Леннокса – Гасто, а наличие IV варианта предполагает более благоприятное и управляемое течение фармакорезистентной эпилепсии.

Изучение коэффициента корреляции Спирмена между возрастом начала эпилептических приступов и временем появления возрастзависимых признаков ТСК у детей позволило сделать вывод, что ранний возраст появления ангиофибром на лице



у пациентов с ТСК является маркером раннего формирования фармакорезистентной эпилепсии. Сведения о таком предикторе лекарственной устойчивости у детей с ТСК позволяют врачу скорректировать программу ведения пациента в плане более активного применения хирургии эпилепсии, назначения кетогенной диеты и активного применения таргетной терапии у ребенка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aikardi Z. (2011) *Tuberous sclerosis. Diseases of the nervous system in children*. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119. (in Russian)
2. Belaya S., Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Kozyreva I., Ivanov S. (2021) Epidemiology of the tuberous sclerosis complex in the Republic of Belarus in pediatric patients. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 11, no 3, pp. 314–327. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.3.044>. (in Russian)
3. Northrup H., Aronow M.E., Bebin M., Bissler J., Darling T.N., de Vries P.J. (2021) *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpediatrneurol.2021.07.011>
4. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., Graf N., von Kries R., Heinrich B., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M., Meyer S. (2018) Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis.*, no 13. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y.
5. Belaya S., Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Kozyreva I. (2021) A Lesion of the Nervous System Associated with TSC in Childhood. Own Observations. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 11, no 4, pp. 465–480. doi: 10.34883/Pl.2021.11.4.048 (in Russian)
6. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S. (2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1236–41.
7. Duchowny M., Harvey S.A., Weiner H. (2015) *Tuberous sclerosis. Pediatric epilepsy surgery (Etiology and epilepsy surgery)*. Berlin, pp. 167–174.
8. Kingswood J.C., d'Agùeres G.B., Belousova E., and on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators (2017) Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.*, vol. 12, no 2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-522.
9. Pavone P., Polizzi A., Marino S.D., Corsello G., Falsaperla R., Marino S., Ruggieri M. (2020) West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.*, 41 (12), pp. 3547–3562. Published online 2020 Aug 22. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5
10. Wirrell E., Nabbout R., Scheffer I.E., Alsaadi T., Bogacz A., French J.A. (2022) Methodology for Classification and Definition of Epilepsy Syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nomenclature and Definitions. *Epilepsia*, 2022, May 3. doi: 10.1111/epi.17237.
11. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, vol. 58, no 4, pp. 512–522.
12. Reis L.B., Filippi-Chiela E. C., Ashton-Prolla P., Visioli F., Rosset C. (2021) The paradox of autophagy in Tuberous Sclerosis Complex. *Genet Mol Biol.*, 44 (2): e20200014. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0014
13. 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
14. Jeong A., Wong M. (2018) Targeting the Mammalian Target of Rapamycin for Epileptic Encephalopathies and Malformations of Cortical Development. *J Child Neurol.*, 33 (1), pp. 55–63. Published online 2017 Mar 16. doi: 10.1177/0883073817696814
15. Rebrova O. (2002) *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package*. Moscow: MediaSfera, p. 312. (in Russian)
16. Berg A.T., Levy S.R., Testa F.M. (2018) Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 59 (11), pp. 2096–105.
17. Vignoli A., Oggioni G., De Maria G., Peron A., Savini M.N., Zambrelli E. (2017) Lennox – Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav.*, 77, pp. 73–8.
18. Asadi-Pooya A.A. (2018) Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.*, 39 (3), pp. 403–14.
19. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S. M., Vezzani A. (2020) Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.*, 72 (3), pp. 606–638. Published online 2020 Jul. doi: 10.1124/pr.120.019539
20. Jobst B.C. (2015) Consensus Over Individualism: Validation of the ILAE Definition for Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsy Curr.*, 15 (4), pp. 172–173. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.172
21. Schmidt D., Löscher W. (2005) *Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x>
22. De Vries P.J., Wilde L., de Vries M.C., Moavero R., Pearson D.A., Curatolo P. (2018) *A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)*. doi: 10.1002/ajmg.c.31637.
23. Bertelli M.O., Munir K., Harris J., Salvador-Carulla L. (2015) "Intellectual developmental disorders": reflections on the international consensus document for redefining "mental retardation-intellectual disability" in ICD-11. doi: 10.1108/AMHID-10-2015-0050.
24. Vanclooster St., Bissell S., van Eeghen A.M., Chambers N., De Waele L., Byars A.W., Capal J.K., Cukier S., Davis P., Flinn J., Gardner-Lubbe S., Gipson T., Tosca-Marie Heunis, Hook D., Kingswood J.Ch., Krueger D.A., Kumm A.J., Sahin M., Schoeters E., Smith C., Srivastava Sh., Takei M., Waltereit R., Jansen A.C., de Vries P.J. (2022) *The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND) – a comprehensive scoping review*. doi: 10.1186/s11689-022-09423-3
25. Capal J.K., Bernardino-Cuesta B., Horn P.S., Murray D., Weber Byars A., Bing N.M., Kent B., Pearson D.A., Sahin M., Krueger D.A., O'Kelley S., Mansour R., Williams M.E., Hanson E.M., Peters J., Goyal M., Walsh A., Bruns S., Filip-Dhima R., Mitchell T., Cutter G., Northrup H., Wu J.Y., Bebin M. (2017) *Influence of Seizures on Early Development in Tuberous Sclerosis Complex*. doi: 10.1016/j.jybeh.2017.02.007.
26. Jeong A., Nakagawa J.A., Wong M. (2018) *Predictors of drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex*. doi: 10.1177/0883073817737446
27. Iourov I., Vorsanova S., Yurov Y., Kutsev S. (2019) *Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism*. doi: 10.3390/genes10050379
28. Tang F., Hartz A.M.S., Bauer B. (2017) *Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers*. doi: 10.3389/fneur.2017.00301