

ИСТОРИЯ И БУДУЩЕЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

М.Ю. Дорофеева, к.м.н.; Е.Д. Белоусова, д.м.н, профессор
МНИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

Развернувшиеся в последние десятилетия активные исследования механизма опухолевой трансформации привели к идентификации ряда сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или цитокинами, такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией различных семейств транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов клеточного деления. Выявление таких активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности являются одной из актуальных задач современной системной таргетной терапии. Описание ключевой роли в патогенезе tuberозного склероза каскада передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR, ответственного за интеграцию пролиферативных стимулов и активацию трансляции белков, позволило спланировать и начать клинические исследования по изучению эффективности ингибиторов mTOR в качестве препаратов патогенетической терапии tuberозного склероза.

Ключевые слова: tuberозный склероз, гены TSC1/2, гамартин, туберин, путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, эверолимус, сиролимус

In recent decades, research on the mechanism of malignant transformation led to the identification of a number of signaling pathways responsible for the regulation of tumor cell proliferation. Initiated by growth factors, hormones or cytokines, such signaling pathways usually start with tyrosine kinase cascade and result in activation of various families of transcription factors that control gene expression in cell division. Identification of these activated signaling pathways in carcinogenesis and suppression of their activity is one of the urgent problems of modern systemic targeted therapy. A description of the key role of PI3K/Akt/mTOR signaling cascade in the pathogenesis of tuberous sclerosis, that responsible for the integration of proliferative stimuli and activation of protein translation, has allowed to plan and begin clinical studies on the effectiveness of mTOR inhibitors as drugs for pathogenetic therapy tuberous sclerosis.

Key words: tuberous sclerosis, TSC1/2 genes, hamartin, tuberin, PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, everolimus, sirolimus

Туберозный склероз (ТС) – заболевание с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие и другие органы. Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст пациента играет важную роль, т. к. разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды [1].

Первое документированное описание ТС датируется 1835 г. В том году P.F.O. Raye в своем атласе поместил изображение лица молодого человека с поражением кожи, характерным для ТС. Эти изменения кожи имели характерное расположение на лице и были схожи с ангиофибромами, которые часто встречаются при ТС.

F. von Recklinghausen на заседании Берлинского акушерского общества от 25 марта 1862 г. сделал сообщение о результатах патологоанатомического исследования сердца младенца, умершего через несколько минут после рождения. Согласно данным патологоанатомического исследования, у ребенка имелось множество опухолей,

которые выступали над поверхностью сердца, выпячивались в полости сердца, выявлялись в стенках желудочков. Опухоль стенки левого желудочка была размером с “голубиное яйцо”. F. von Recklinghausen классифицировал опухоли сердца как “миоматозные”. Кроме того, он нашел изменения в мозге ребенка, которые описал как распространенный склероз.

Первое детальное описание неврологических симптомов и грубой патологии центральной нервной системы у больной ТС дал D.-M. Bourneville в 1880 г. При патоморфологическом обследовании пациентки с глубокой умственной отсталостью он обнаружил своеобразные изменения в мозге, характеризовавшиеся участками гипертрофии и склерозирования борозд. Множество затвердений придавали извилинам узловатый вид, напоминавший клубни (туберы).

Своеобразный клубневидный вид извилин дал основание D.-M. Bourneville предложить новый термин для названия описанного им случая – “туберозный склероз извилин мозга”. Затем ретроспективно была детально проанализирована клиническая картина болезни. В период новорожденности у девочки впервые возникли судорожные

пароксизмы, выраженные в заведении глазных яблок. В подростковом возрасте на ее лице появилась “сливная везикулопапулезная сыпь на носу, щеках и лбу”, которую D.-M. Bourneville назвал “acne rosacea”.

В 1881 г. D.-M. Bourneville и E. Brissaud описали 4-летнего мальчика с эпилептическими приступами, задержкой речи, сердечными шумами, который впоследствии прекратил пить, есть и умер. На аутопсии были найдены склерозированные гипертрофированные извилины мозга и множество небольших склеротических опухолей, покрывавших боковые стенки желудочков мозга. Это было первое описание того, что позже назвали субэпидимальными узелками. Эти авторы также описали маленькие желто-белые опухоли в почках и предположили наличие связи между поражением почек и центральной нервной системы при ТС.

F. Balzer и P. Menetrier (1885), а затем и J.J. Pringle (1890) описали кожные изменения на лице при ТС и назвали их “congenital adenoma sebaceum” (врожденная аденома сальных желез). Эти изменения ранее были проиллюстрированы в атласе P.F.O. Raye. Однако в 1962 г. W.R. Nickel и W.B. Reed показали, что при ТС на пораженных

участках лица сальные железы не увеличены, а наоборот, часто отсутствуют или атрофичны. После дополнительного исследования, показавшего, что термин “adenoma sebaceum” не верен, эти изменения были переименованы в “ангиофибромы лица”.

В последующие годы многие авторы обращали внимание на полисистемность поражений при ТС, а также на внутри- и межсемейный клинический полиморфизм. Так, G. Perusini в 1905 г. сообщил о частой взаимосвязи поражений мозга, почек и сердца с “кожными аденомами”.

В течение многих лет три признака болезни (эпилептические приступы, умственная отсталость и “adenoma sebaceum”), выделенные H. Vogt (1908), использовали в качестве диагностических критериев ТС (триада Vogt). H. Vogt указал, что опухоли сердца и почек также являются проявлением болезни.

В 1920 г. J. van der Hoeve предложил термин “факоматоз” для описания нарушений, которые характеризуются ограниченным повреждением или пятнами на коже (phakomas), способными формировать опухоль при прогрессировании. Туберозный склероз, нейрофиброматоз и болезнь фон Хиппеля-Линдау были отнесены к факоматозам.

Для этих болезней характерно очаговое расположение поражений кожи по всему телу, которые могут представлять собой доброкачественные опухоли.

В 1932 г. M. Critchley и C.J.C. Earl указали на важную роль гипопигментных пятен на коже больных в диагностике ТС. Те же авторы описали аутистическое поведение некоторых больных ТС. Через 11 лет I. Kanner описал ранний детский аутизм, но только недавно была изучена связь между спектром аутистических нарушений и ТС.

S.E. Moolten (1942) для описания полисистемного генетического нарушения, включавшего поражения кожи, сердца, мозга, почек, легких, глаз и печени, впервые применил термин “комплекс ТС”.

Существенный прогресс в понимании природы заболевания был отмечен в 1967 г., когда J.S. Lagsos и M.R. Gomez сообщили об исследовании семьи, в пяти поколениях которой был 71 больной ТС. В этой семье у 38 % из 69 изученных боль-

ных был средний уровень интеллекта, а 62 % были умственно отсталыми. Все эти данные привели к необходимости принятия новых диагностических критериев, которые и опубликовали в 1988 г. Диагностические критерии были пересмотрены еще раз в 1998 г. и, по-видимому, будут пересматриваться в дальнейшем по мере накопления новых клинических и генетических данных о болезни.

Наследственная природа ТС стала известной в начале 1900 г. благодаря наблюдению за семьями пациентов с ТС, где больные выявлялись в 2–3-м поколениях. P. Schuster (1914) подтвердил генетическую природу заболевания и отметил полиморфизм течения болезни, указав на возможное наличие у пациентов только одного диагностического признака из триады Vogt (например, наличие только “adenoma sebaceum” без эпилептических приступов и интеллектуальной недостаточности).

B.M. Gunter и L.S. Penrose (1935), а также N.C. Nevin и W.G. Pearce (1968) продемонстрировали доминантный характер наследования ТС. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, показали генетическую гетерогенность заболевания. Было установлено, что развитие ТС определяется двумя генами. В 1987 г. ген ТС 1-го типа (TSC1) был локализован в участке 34-го длинного плеча хромосомы 9. В 1997 г. было выявлено, что он кодирует белок гамаргин. В 1992 г. ген ТС 2-го типа (TSC2) был локализован в участке 13-го короткого плеча хромосомы 16. В 1993 г. было показано, что он кодирует белок туберин. В 2002 г. был описан процесс активации пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR – ключевое звено патогенеза ТС. Гены ТС TSC1/2 в норме являются естественными генами – супрессорами опухолевого роста, в результате их повреждения происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, что приводит к росту и пролиферации клеток.

С 2003 г. успешно проводятся клинические испытания лекарственных препаратов ингибиторов mTOR, которые позволяют проводить патогенетическую системную терапию ТС. В результате

этих исследований 29 октября 2010 г. в США впервые зарегистрирован препарат Афинитор (эверолимус) для лечения гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с ТС. В России Афинитор зарегистрирован 3 мая 2012 г. для лечения субэпендимальных астроцитом, ассоциированных с ТС, у пациентов с 3-летнего возраста и лечения ангиомиолипом почек у пациентов с ТС с 18 лет.

По мере совершенствования медицинских технологий с середины 1970-х гг. стало возможным диагностировать признаки ТС у лиц без клинических проявлений болезни. Появление компьютерной томографии мозга в 1974 г. позволило выявлять субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и кальцификаты мозга. С 1982 г. с помощью ультразвуковых методов исследования появилась возможность визуализировать опухоли сердца и почек. Начиная с 1984 г. применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) дает возможность более точно диагностировать морфологические изменения органов при ТС. Без сомнения, появление новых технологий позволит расширить знания о ТС [2–4].

Основными направлениями дальнейших исследований ТС являются исследование генома и дальнейшее изучение генов, связанных с клинической картиной заболевания; клеточные исследования, включая исследование механизмов действия рапамицина; клинические исследования ТС, включая описание поведенческого фенотипа, выявление связей между поражением мозговых структур и клинической картиной заболевания, определение предикторов сохранения высокого качества жизни; изучение механизмов эпилептогенеза; определение наиболее эффективных стратегий лечения, исследование эффективности рапамицина.

Подходы к патогенетической терапии ТС

Развернувшиеся в последние десятилетия активные исследования механизма опухолевой трансформации привели к идентификации сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или

цитокинами, такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией различных семейств транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов клеточного деления. Выявление таких активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности представляют одну из актуальных задач современной системной таргетной терапии. Описание ключевой роли в патогенезе ТС каскада передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR, ответственного за интеграцию пролиферативных стимулов и активацию трансляции белков, позволило спланировать и начать клинические исследования по изучению эффективности ингибиторов mTOR в качестве препаратов патогенетической терапии ТС.

Рапамицин, медиатор синтеза белков, является ингибитором пути сигнальной трансдукции mTOR и имеет прямое влияние на нейрофизиологические процессы. Рапамицин также влияет на медиаторное mTOR-подавление трансляции через рецепторы к глицину и γ -аминобутировой кис-

лоте (GliR/GABA-R). Доклинические исследования на мышинных моделях и ранние клинические исследования рапамицина и его активного аналога эверлимуса (RAD001) продемонстрировали их потенциальную терапевтическую значимость при ТС. Рапамицин и эверлимус оказались высокоспецифичными и эффективными в отношении ингибирования пути Akt/mTOR, а также оказали терапевтическое воздействие в отношении размеров и миелинизации нейронов (в мышинных моделях). Результаты исследований убедительно показали терапевтические возможности рапамицина и эверолимуса в лечении ТС. Ингибиторы mTOR могут нормализовывать нарушенную при потере функции генов ТС активность киназы mTOR. Аналоги рапамицина могут быть эффективными в лечении различных вариантов ТС, включая субэпендимальную гиганто-клеточную астроцитому (СЭГА), кожные изменения, ангиомиолипомы (АМЛ) почек, лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) легких, почечно-клеточный рак и поликистоз почек, а также связанных с ТС

эпилепсии, умственной отсталости и аутизма [5].

Возможности патогенетической терапии СЭГА, ассоциированных с ТС

Среди больших туберозном склерозом СЭГА встречается с частотой 5–20%. Они представляет собой медленно-растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанному регрессу. Опухоль обычно располагается в непосредственной близости от отверстия Монро. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными. До последнего времени единственным способом лечения СЭГА была хирургическая резекция. Особенности локализации СЭГА делают хирургическое вмешательство затруднительным, а удаление опухоли связанным с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, тем не менее не исключается вероятность продолженного роста или рецидива опухоли. Ингибитор mTOR-1 комплекса эверолимус (RAD001) корректирует специфический молекуляр-

VII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013»

7–8 февраля 2013 года

Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16

В программе конференции:

- Роль и значение биопленочной инфекции в урологии (инородные тела, камни, дренажи, катетеры, стенты)
- Новое в патогенезе камней почек – роль биопленок!
- Современные принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «сопутствующего ущерба»
- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – вакцины и/или антибиотики?
- Медикаментозное лечение неотложных состояний в урологии – острая задержка мочеиспускания, почечная колика, макрогематурия
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния

В рамках конференции будет проводиться конкурс научных работ молодых ученых (до 35 лет).

В работе конференции примут участие зарубежные профессора: Kurt Naber (Германия), John M. Fitzpatrick (Ирландия, Irish Cancer Society)

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения РФ
- ФГБУ «НИИ урологии» Министерства здравоохранения РФ
- Российское общество урологов

Оргкомитет:

НИИ урологии, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51.
Тел.: (499) 367-17-17; 367-75-87

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.
Окончание онлайн-регистрации – 4 февраля 2013 года. Проводится выставочная экспозиция «МЕДФОРУМ – 2013»

Размещение тезисов. Прием тезисов до 7 декабря 2012 года по адресу: medforum2008@mail.ru. Информация об условиях публикации на сайте НИИ урологии www.uro.ru. По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум». Телефон: (495) 234-07-34, доб. 119; e-mail: interconf@webmed.ru

Генеральный
информационный
спонсор: Урология

Информационные
спонсоры:

ФАРМАТЕКА

CONSILIUM
MEDICUM

ПОДЪЯНИКА

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организатор выставочной экспозиции:

МЕДФОРУМ

16 | Реклама

ный дефект, вызывающий заболевание ТС. Имеются отдельные сообщения, будто подавление mTOR приводит к уменьшению объема опухолей или стабилизации СЭГА, АМЛ почек, ангиофибром лица, ЛАМ легких [6]. Ранее также сообщалось об активности рапамицина (другого ингибитора mTOR) в отношении СЭГА. D. Franz и соавт. приводят данные о пяти пациентах с СЭГА, ассоциированной с ТС, которые получали терапию рапамицином в дозе 1,5 мг/м² ежедневно. У всех пациентов в результате лечения отмечено уменьшение объема опухоли в среднем на 65 %, что позволило избежать хирургического вмешательства [7]. S Jozwiak и соавт. приводят клиническое наблюдение за пациентом, которому ранее дважды выполняли субтотальную резекцию опухоли головного мозга. Пациенту было показано шунтирование, однако установить перитонеальный шунт не представлялось возможным из-за высокого содержания белка в спинномозговой жидкости. На фоне терапии эверолимусом в дозе 4,5 мг/м² содержание белка снизилось с 1400 до 489 мг/дл, после чего шунт был установлен. Через 6 месяцев терапии эверолимусом уровень белка снизился до 189 мг/дл. Было отмечено уменьшение размеров СЭГА: наибольший диаметр опухоли сократился с 54 до 38 мм [8].

Эффективность и безопасность эверолимуса при лечении гигантоклеточных астроцитом головного мозга, ассоциированных с ТС, у пациентов старше 3 лет были оценены в клиническом исследовании I–II фаз (NCT00411619 ClinicalTrial.gov). В исследование включали пациентов с диагнозом “туберозный склероз”, установленным в соответствии с диагностическими критериями 1998 г., и прогрессирующими СЭГА (увеличение размеров опухоли подтверждалось двумя и более МРТ-исследованиями), однако без кистозных изменений в головном мозге или декомпенсированной гидроцефалии. Эверолимус применяли ежедневно внутрь в начальной дозе 3 мг/м², которая в последующем могла быть модифицирована до достижения концентрации препарата в плазме крови 5–15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема СЭГА через 6 месяцев терапии препаратом (с цен-

трализованным пересмотром данных МРТ-исследований). Кроме того, оценивали влияние препарата на частоту судорожных приступов, качество жизни, нейрокогнитивную функцию. Всего с января 2007 по декабрь 2008 г. в исследование были включены 28 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет, из них 22 пациента были моложе 18 лет. Средний возраст больных в исследовании составил 11 лет. При оценке объема опухоли после 6 месяцев терапии было показано, что опухоль уменьшилась не менее чем на 30 % у 21 (75 %) пациента, более чем на 50 % – у 9 (32 %). Отмечено, что наиболее быстрое уменьшение объема опухоли регистрировалось в первые 3 месяца терапии, при последующем продолжении лечения эффект сохранялся или усиливался. Уменьшение общего объема опухолей в исследовании было статистически достоверным ($p < 0,001$). В результате лечения, очевидно, уменьшились проявления дисплазии паренхимы и гидроцефалии. У пациентов в исследовании не было отмечено появления новых опухолевых очагов, нарастания гидроцефалии или усиления симптомов, связанных с повышенным внутричерепным давлением. Кроме того, не возникло необходимости в хирургической резекции опухоли. Расчетный показатель среднего ежегодного изменения объема опухоли на фоне лечения составил $-0,57 \text{ см}^3$ в год по сравнению с аналогичным показателем без лечения $+0,57 \text{ см}^3$ в год.

Дополнительно был проведен анализ изменения объемов левого и правого желудочков мозга. Средний объем левого желудочка до начала лечения был $15,5 \text{ см}^3$, через 6 месяцев – $12,3 \text{ см}^3$; таким образом, через 6 месяцев терапии левый желудочек уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$. Средний объем правого желудочка до начала лечения был $17,3 \text{ см}^3$, через 6 месяцев – $14,4 \text{ см}^3$, через 6 месяцев терапии правый желудочек уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$.

Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов (в среднем -1 приступ, $p = 0,02$). На момент включения в исследование противоэпилептические препараты получали 23 (82 %) пациента. В случаях, когда данные препараты индуцировали СУРЗА4, их применение в комбинации с эверолимусом

приводило к снижению его концентрации. Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (опросники по качеству жизни, применяемые при детской эпилепсии).

Было показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Так, до начала лечения средний показатель был $57,8 \pm 14,0$, через 3 месяца лечения – $63,4 \pm 12,4$, через 6 – $62,1 \pm 14,2$. Было проведено нейропсихологическое тестирование 24 пациентов. Выполнение тестов в большинстве случаев было затруднено из-за сниженной способности к обучению, аутизма и других расстройств поведения. По результатам тестирования не было отмечено изменений в способности к обучению и другим измеряемым показателям. Кроме этого у 13 из 15 пациентов с ангиофиброзами лица через 6 месяцев лечения было отмечено уменьшение размеров образований.

Терапия эверолимусом характеризовалась развитием минимум одного нежелательного явления у каждого пациента. В большинстве случаев нежелательные явления были 1–2-й степеней выраженности и соответствовали известному профилю безопасности эверолимуса. Серьезные нежелательные явления 3-й степени были зарегистрированы для 10 пациентов (единичные случаи развития синусита, пневмонии, вирусного бронхита, инфекций полости рта, стоматита, лейкопении), 4-й степени – для одного пациента (эпилептический приступ). Исследователи пришли к заключению, что лечение эверолимусом приводило к значительному уменьшению объема СЭГА, ассоциированной с ТС, а также значимому снижению частоты судорожных приступов. Последний эффект особенно важен, т. к. достигается за счет механизма действия эверолимуса, отличного от такового традиционных противоэпилептических препаратов.

Системная терапия эверолимусом может стать приемлемой альтернативой хирургической резекции опухоли. Редукция объема опухоли на 30 % и более устраняет или снижает риск развития гидроцефалии и инвазии в паренхиме. На фоне лечения некоторым пациентам удалось достичь нормализации объема желудочков мозга [6].

Возможности патогенетической терапии АМЛ почек, ассоциированных с ТС

АМЛ почек встречаются более чем у половины больных ТС. АМЛ – доброкачественная мезенхимальная опухоль, состав которой в различных соотношениях представлен жировой тканью, веретенообразными и эпителиоидными гладкомышечными клетками, аномальными тонкостенными кровеносными сосудами. У женщин в опухолях нередко определяются рецепторы к прогестерону. АМЛ составляют около 1 % всех хирургически удаляемых опухолей почек; при этом 33 % всех случаев АМЛ почек определяется среди больных ТС. При ТС опухоли чаще множественные, могут сочетаться с ЛАМ легких [9].

Сиролимус (другой ингибитор mTOR) был изучен на 25 взрослых пациентах с АМЛ почек, ассоциированных с ТС или спорадическим ЛАМ легких (NCT00457808 ClinicalTrial.gov). По дизайну исследования пациенты получали лечение сиролимусом в течение 12 месяцев. Пациентов, завершивших лечение, продолжали наблюдать еще 12 месяцев. Было показано, что объем АМЛ почек после 12 месяцев лечения составлял в среднем $53,2 \pm 26,6 \text{ см}^3$ по сравнению с объемом до начала терапии ($p < 0,001$). Для 5 пациентов уменьшение объема более чем на 30 % сохранялось в течение 24 месяцев. Дополнительно была проведена оценка функции внешнего дыхания.

Через 12 месяцев терапии отмечено улучшение по всем оцениваемым показателям (объем форсированного выдоха

в секунду, форсированная жизненная емкость легких, остаточный объем легких). У пяти пациентов отмечено развитие серьезных нежелательных явлений (диарея, пиелонефрит, стоматит, респираторные инфекции) [10].

Опубликованы также результаты клинического исследования II фазы NCT00490798 терапии сиролимусом АМЛ почек, ассоциированных с ТС, и спорадического ЛАМ легких. В исследование включили 16 пациентов, 10 из них был установлен диагноз ТС (в т. ч. 3 – с ЛАМ), 6 больным – только спорадический ЛАМ. Пациенты получали сиролимус в начальной дозе $0,5 \text{ мг/м}^2$ ежедневно с последующей коррекцией до достижения концентрации препарата в плазме в пределах 3–6 нг/мл, длительность терапии в исследовании – 2 года. Частота общего ответа на лечение АМЛ почек по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) составила 50 % (8 из 16) в общей группе и 80 % (8 из 10) в группе больных с ТС. Частичный ответ в группе больных АМЛ почек и ТС через 2 года терапии отмечен у 40 % случаев (4 из 10). На фоне терапии отмечено некоторое улучшение функции легких пациентов как со спорадическим ЛАМ легких, так и с ЛАМ при ТС. Однако при серийных компьютерно-томографических исследованиях органов грудной клетки значимых изменений в легочной ткани зарегистрировано не было [11].

В настоящее время продолжают два клинических многоцентровых исследования эверолимуса третьей фазы – EXIST-1 (NCT00789828 ClinicalTrial.

gov) и EXIST-2 (NCT00790400 ClinicalTrial.gov). Участвуют 10 стран, в т. ч. Россия.

EXIST-1 эверолимус при СЭЛА, ассоциированных с ТС: дизайн исследования – рандомизация в группы эверолимус и плацебо в соотношении 2 : 1 с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли. Режим лечения: эверолимус по $4,5 \text{ мг/м}^2$ в сутки внутрь непрерывно. Оцениваемые параметры: изменение частоты приступов эпилепсии, ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность. EXIST-2 эверолимус при АМЛ почек: дизайн исследования – рандомизация на группы эверолимус и плацебо в соотношении 2 : 1 с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли. Режим лечения: эверолимус по 10 мг/сут внутрь непрерывно. Оцениваемые параметры: ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность.

Данные доклинических исследований mTOR ингибиторов и обнадеживающие первые результаты ранних клинических исследований позволяют надеяться, что в ближайшем будущем у врачей появится возможность проводить патогенетическую терапию ТС, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с различными проявлениями этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Verdecchia M, Bombardieri R, Curatolo P. Diagnostic Criteria and evaluation of patients with tuberous sclerosis complex. In: *Neurocutaneous syndromes in children*. Ed. by Curatolo P, Riva D. John Libbey Eurotext, 2006:81–90.
- Whittemore VH. The history of Tuberous Sclerosis Complex. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, Clinical features and therapeutics*. Ed. by Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA. Wiley-Blackwell, 2010:3–9.
- Gomez MR. History of Tuberous Sclerosis Complex. In: *Tuberous Sclerosis Complex*. Ed. by Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Oxford University Press, 1999:3–9.
- Curatolo P. Historical background. In: *Tuberous Sclerosis complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes*. Mac Keith Press, 2003:1–10.
- Napoli V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain and Dev* 2009;31:104–13.
- Krueger D, Care M, et al. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex. *New Eng J Med* 2010;363:1801–11.
- Franz D, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology* 2006;59(3):490–98.
- Jozwiak S, Perek-Polnik M, Kotulska K, et al. *Eur Journal of Neurology* 2011;70:09.6–870.
- Mantignoni G, Amin M. Angiomyolipoma. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Ed. by Eble J, et al. IARC Press, 2004:65–9.
- Bissler J, McCormack F, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioleiomyomatosis. *New Eng J Med* 2008;358:140–51.
- Davies M, de Vries P, Johnson P, et al., Sirolimus Therapy for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: a Phase 2 Trial. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4071–81.