

© С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, В.В. Длин, 2021
УДК 616.831-004.4-053.2-08

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94

С.Л. Морозов^{1,2*}, О.Р. Пирузиева¹, В.В. Длин¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Туберозный склероз – это полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное орфанное заболевание, которым страдает примерно 1 из 10 000 человек во всем мире. Поражение почек при туберозном склерозе является основной причиной смертности, которая обусловлена серьезными осложнениями, самым частым из которых является кровотечение из ангиомиолипом. Особенностью ангиомиолипом почек является то, что они начинают прогрессировать и увеличиваться в объеме с раннего возраста, приводя к прогрессированию хронической болезни почек, при этом риску кровотечения подвергаются ангиомиолипомы более 30 мм в диаметре. В настоящее время фармакотерапия туберозного склероза ингибиторами ингибиторов mTOR является наиболее эффективной во всем мире. В настоящей статье приводится клинический случай таргетной терапии туберозного склероза, наглядно продемонстрирована эффективность, также на конкретном примере приведены особенности течения туберозного склероза.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, хроническая болезнь почек, ангиомиолипомы, комплекс mTOR, эвералимус, таргетная терапия

S.L. Morozov^{1,2*}, O.R. Piruzieva¹, V.V. Dlin¹

EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY FOR KIDNEY DAMAGE WITH TUBEROUS SCLEROSIS IN A CHILD (CLINICAL CASE)

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a polysystemic, genetically determined, autosomal dominant orphan disease that affects approximately 1 in 10,000 people worldwide. Kidney damage in tuberous sclerosis is the leading cause of death due to serious complications, the most common of which is angiomyolipoma bleeding. A feature of renal angiomyolipomas is that they begin to progress and increase in volume from an early age, leading to the progression of chronic kidney disease, while angiomyolipomas more than 30 mm in diameter are at risk of bleeding. Currently, pharmacotherapy of tuberous sclerosis with mTOR inhibitors is the most effective worldwide. In this article, a clinical case of targeted therapy of tuberous sclerosis is presented, the effectiveness is demonstrated, and the features of the course of tuberous sclerosis are also given on a specific example.

Keywords: children, tuberous sclerosis, chronic kidney disease, angiomyolipomas, mTOR complex, everolimus, target therapy

Для цитирования: Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Эффективность таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у ребенка (клинический случай). *Нефрология* 2021;25(4):90-94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94

For citation: Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Effectiveness of targeted therapy for kidney damage with tuberous sclerosis in a child (clinical case). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):90-94 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-90-94

ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – это полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное орфанное заболевание, которым

страдает примерно 1 из 10 000 человек во всем мире [1]. Заболевание обусловлено мутациями в гене *TSC1* (туберозный склероз 1 типа, OMIM 191100), локализованном на 9-й хромосоме в рай-

Контактная информация:

*Морозов С.Л. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Corresponding author:

*S.L. Morozov. 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University; Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +8(903)138-77-32; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

оне 9q34 и кодирующем белок гамартин, а также в гене *TSC2* (туберозный склероз 2 типа – OMIM 613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13, кодирующем белок туберин [2]. Хотя заболевание и носит аутосомно-доминантное наследование, у 60–70% пациентов оно выявляется вследствие мутации *de novo* [3]. Мутации в указанных генах вызывают целый спектр различных нарушений в организме, включая эпилепсию, психоневрологические расстройства, поражение практически всех жизненно важных органов: кожи, сердца, легких, почек, головного мозга.

Поражение почек при туберозном склерозе является основной причиной смертности. Самым частым осложнением поражения почек является развитие хронической почечной недостаточности, которая наблюдается практически у 80% пациентов с ангиомиолипомами (АМЛ). Примерно у четверти из них развиваются угрожающие жизни кровотечения (таблица) [4].

Патогенез туберозного склероза достаточно сложен и связан непосредственно с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*. Эти гены являются генами-супрессорами опухолевого роста, а их белковые продукты туберин и гамартин образуют гетеродимер, способный ингибировать комплекс mTOR (мишень рапамицина млекопитающих/серин треонинкиназа) [8].

Вследствие мутации указанных генов происходит патологическая активация киназы mTOR, которая является регулятором роста и пролиферации клеток, в результате чего развиваются множественные прогрессирующие гамартомы в различных органах. Это постепенно приводит к нарушению их функций [8].

Особенностью ангиомиолипом почек является то, что они начинают прогрессировать и увеличиваться в объеме с раннего возраста. Наибольший темп увеличения наблюдается в подростковом и юношеском периоде, при этом риску кровотечения подвергаются ангиомиолипомы более 30 мм в диаметре [1].

Таблица / Table

Клинические особенности пациентов с ХПН при туберозном склерозе [5–7]
Clinical features of patients with chronic renal failure with tuberous sclerosis [5–7]

Признак	%
Ангиомиолипомы	80
Риск кровотечения	25–50
Лимфангиолейомиоматоз	30–80 женщин
Поликистоз почек	10
Артериальная гипертензия	40

До появления ингибиторов mTOR лечение ангиомиолипом почек проводили хирургическими методами, среди которых наиболее перспективным считалась чрескожная эмболизация АМЛ [9]. Однако, несмотря на перспективность подобных оперативных вмешательств, оставался огромный риск развития инфаркта нормальной окружающей почечной паренхимы, а также вторичных послеоперационных осложнений в виде постэмболизационного синдрома, острой почечной недостаточности, инфицирования. Кроме того, эмболизация одного очага не предотвращает прогрессирование других очагов [10].

Со временем хирургическая стратегия лечения пациентов с туберозным склерозом постепенно ушла на второй план. Это связано, прежде всего, с тем, что более чем у 40% пациентов с ТС отмечались множественные двусторонние АМЛ, которые имели быстрый прогрессирующий рост. Всё это вместе с высокой частотой рецидивов после эмболизации (более 24%) привело к поиску новых методов лечения туберозного склероза [11].

В рамках фармакологической стратегии лечения туберозного склероза были разработаны ингибиторы mTOR, которые прерывали патогенетическую цепочку развития ангиомиолипом.

Первоначальные исследования эффективности ингибиторов mTOR на животных моделях и людях, страдающих ТС, проводились с использованием сиролимуса, однако в исследовании не были учтены исходы прогрессирования хронической болезни почек, хотя и были получены обнадеживающие результаты в виде уменьшения объема ангиомиолипом [12]. В дальнейшем когортные исследования использования сиролимуса при заболевании почек при туберозном склерозе продолжились, и в 2013 году были опубликованы первые результаты, которые показали его эффективность и безопасность [13]. Наиболее значимые результаты, отражающие положительную динамику в лечении туберозного склероза, были получены при использовании производного сиролимуса – эверолимуса, в связи с чем препарат был лицензирован для лечения ангиомиолипом в США и Европе (ЕМА, европейское агентство лекарственных средств, 2012) [5].

В настоящее время эверолимус получил широкое распространение во всем мире для лечения ангиомиолипом почек в соответствии с международными клиническими рекомендациями [11].

Ниже приводим показательный клинический случай ребенка, страдающего туберозным склерозом, и эффективность таргетной терапии эверолимусом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больная В., 2008 года рождения, обследована в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. При обследовании ребенка применялись клинико-генеалогический метод, функциональные методы исследования (ультразвуковое исследование почек и сердца, магнитно-резонансная томография головного мозга и почек), клиническое и биохимическое исследование крови и мочи. Молекулярно-генетическое исследование биологического материала ребенка проводилось в ФГКНУ «Медико-генетическом научном центре».

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Девочка поступила в отделение нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева для обследования и уточнения диагноза в связи с выявлением множества объемных образований почек при диспансерном обследовании. Наследственность по заболеванию почек не отягощена. С рождения отмечены множественные гипопигментные пятна и участок шагреновой кожи на левом плече. В возрасте 1 года выявлены ангиофибромы лица, с 6–7 лет – фиброзные бляшки над правой бровью и в районе туловища. При диспансеризации в возрасте 8 лет по данным ультразвукового исследования почек (УЗИ) выявлены множественные гиперэхогенные очаговые образования почек с максимальным размером до 7,8 см.

Ребенок был консультирован онкологом в онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, где, по данным обследования, был предположен диагноз – почечно-клеточный рак. От биопсии образования почек родители ребенка отказались.

При осмотре ребёнка: физическое развитие высокое. Тип телосложения гармоничный. Кожные покровы розовые, выявлены множественные гипопигментные пятна, ангиофибромы лица. Под правой бровью фиброзная бляшка. На левом плече отмечается участок шагреновой кожи. Учитывая наличия классических кожных поражений в сочетании с патологией почек, заподозрен туберозный склероз.

Исходя из данных обследования, функции почек сохранены, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца – 92,9 мл/мин/1,73 м², креатинин крови 60 мкмоль/л, мочевого синдрома и артериальной гипертензии нет.

При ультразвуковом исследовании выявлены: ангиомиолипомы печени размером до 1,2 см, значительное увеличение размеров левой почки объемом до 767,0 см³, множественные ангиомиолипомы почек, максимальным размером до 1,5 см и немногочисленные кисты размером до 0,6 см. Вся средняя, нижняя треть левой почки выполнена крупным объемным образованием средней эхогенности ~ 9,4 x 7,9 x 9,3 см с недостаточно четким контуром, неоднородной эхоструктуры (рис. 1,А). При ЭХО-кардиографии выявлены множественные мелкие рабдомиомы сердца (см. рис. 1,Б).

По данным магнитно-резонансного исследования (МРТ) головного мозга в больших полушариях по конвекситальной, медиальной и базальной поверхности выявляются корковые туберы размерами до 20 мм. Имеются очаги пониженного МР-сигнала в T1 и T2 ВИ в латеральных стенках боковых желудочков с максимальным размером до 10 мм в заднем роге правого бокового желудочка. При МРТ почек в средней и нижней трети левой почки визуализируется массивное объемное образование размером 7,54 x 4,7 см, неоднородное по своей МР-структуре (рис. 2). Кроме того, в паренхиме обеих почек имеются многочисленные мелкие кисты диаметром до 5 мм.

В ФГКНУ «Медико-генетическом научном центре» ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом секвенирования был произведен поиск мутации в гене *TSC2*. По результатам исследования выявлена однонуклеотидная замена NM_000548: c.4850-1G>C в исследуемом гене. Мутация подтверждена методом Сенгера.

Таким образом, на основании анамнеза клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования, установлен диагноз – туберозный склероз.

Учитывая размер ангиомиолипомы (более 3 см), множественные рабдомиомы сердца, высокий риск кровотечения из АМЛ, ребенку назначена таргетная терапия ингибитором mTOR эверолимус (афинитор) из расчета 8 мг на поверхность тела ребенка. Согласно рекомендациям ЕМА, препарат принято назначать с минимальной дозировкой 2 мг/сут, постепенно титруя до расчетных значений [5].

За период наблюдения переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных явлений проводимой терапии не отмечалось.

По данным УЗИ и МР-исследования, при контрольном обследовании спустя 6 мес терапии

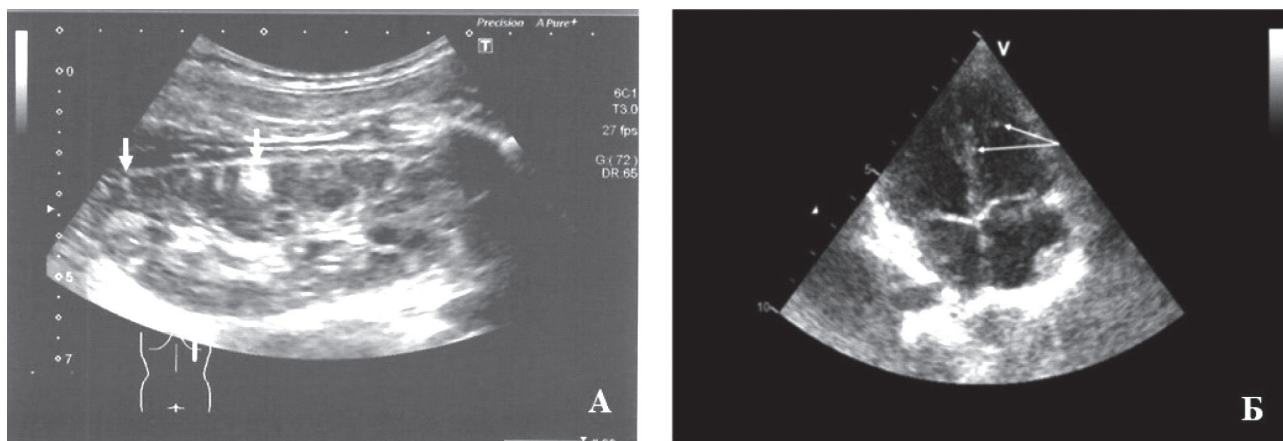


Рисунок 1. А – ангиомиолипомы почек; Б – множественные рабдомиомы сердца.
Figure 1. A – renal angiomyolipomas; B – multiple rhabdomyomas of the heart.

ингибиторами mTOR отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения ангиомиолипомы левой почки на 2,1 см (рис. 3) и на 5,5 см – через 1 год применения препарата.

В настоящее время пациент проходит плановое ежегодное наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай туберозного склероза имеет свои особенности. Во-первых, у ребенка отсутствует классическое для туберозного склероза поражение центральной нервной системы в виде эпилепсии, умственной отсталости. Во-вторых, на себя обращает внимание малосимптомное течение заболевания, что привело к поздней диагностике, когда у ребенка на тот момент уже имела место быть больших размеров ангиомиолипома, что автоматически помещало его в группу риска развития жизнеугрожающего кровотечения. Еще одной проблемой диагностики туберозного склероза является то, что он относится к орфанным заболеваниям с частотой встречаемости 1 из 10 000 человек, и зачастую при малосимптомных вариантах течения заболевания наблюдается поздняя диагностика и, как следствие, – развитие различных вторичных осложнений.

Эффективность эвералимуса в лечении туберозного склероза доказана во всем мире. В клинической практике в России эвералимус используется с 2012 года. Его применение показало высокую эффективность у детей с туберозным склерозом.

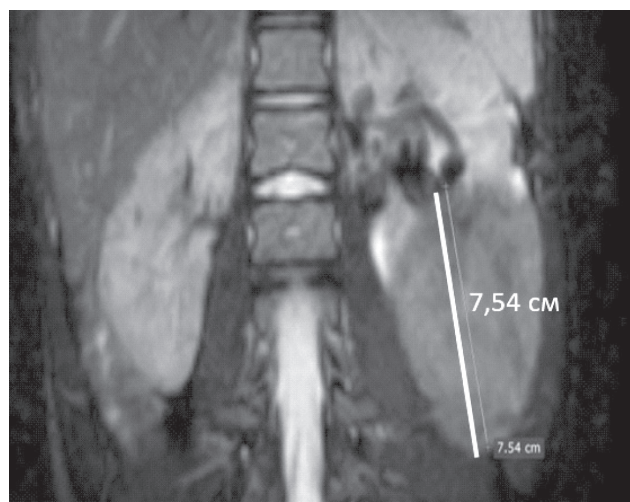


Рисунок 2. МРТ почек ребенка В., 10 лет. Ангиомиолипома левой почки.
Figure 2. MRI of the kidneys of child B., 10 years old. Angiomyolipoma of the left kidney.

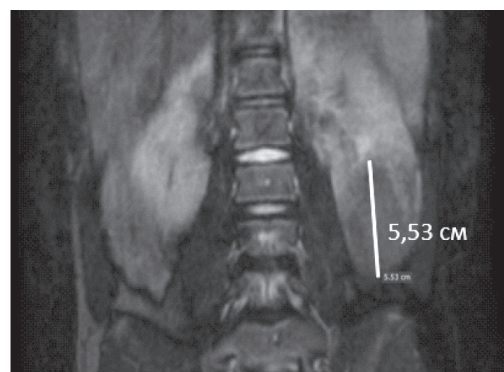
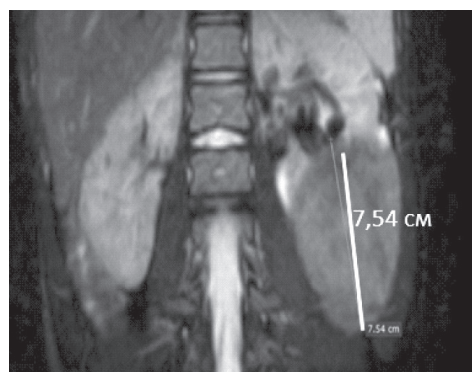


Рисунок 3. МРТ почек ребенка В., 10 лет. Ангиомиолипома левой почки.
Figure 3. MRI of the kidneys of child B., 10 years old. Angiomyolipoma of the left kidney.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует выраженную положительную динамику заболевания в виде уменьшения размеров ангиомиолипом почек, что, без сомнения, предотвращает развитие серьезных осложнений. Несмотря на эффективность лечения, эвералимус имеет множество серьезных нежелательных последствий в виде изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, развития пневмоцистной пневмонии, вторичных иммунодефицитных состояний, анафилактических реакций, что является поводом для поиска новых методов лечения tuberозного склероза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657–668. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
2. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol* 2016;8(4):279–290. doi: 10.1177/1756287216641353
3. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z et al. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL* 2020;7(3):5–19. doi: 10.15586/jkcvhl.2020.131
4. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66(3):924–934. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x
5. Franz DN, Belousova E, Sparagana S 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(9861):125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9
6. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6(9):e23379. doi: 10.1371/journal.pone.0023379
7. Kessler OJ, Gillon G, Neuman M et al. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *Eur Urol* 1998;33(6):572–575. doi: 10.1159/000019658
8. Carey NH. The location of the ribosomal small subunit in the structure of hypothermic ribosome tetramers. *Biochem J* 1971;124(4):827–829. doi: 10.1042/bj1240827
9. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1315–1325. doi: 10.1097/01.ju.0000028200.86216.b2
10. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105(1):101–106. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08649.x
11. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):255–265. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002
12. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564
13. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex

or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381(9869):817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета; научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, старший научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Пирозиева Оксана Рашидовна

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, отделение нефрологии, врач-нефролог. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0001-7663-6070

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, директор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Тел.: 8(916)634-34-53; e-mail: vvdlin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

About the authors:

Sergey Leonidovich Morozov, MD, PhD

Affiliations: 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Associate Professor; Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Senior Researcher. Phone: +8(903)138-77-32; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Oksana Rashidovna Piruzieva, MD

Affiliations: 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Nephrology, nephrologist. Phone: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0001-7663-6070

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412, Russia, Moscow, st. Taldomskaya, 2. Head of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Director Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: 8(916)634-34-53; e-mail: vvdlin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Поступила в редакцию: 05.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 05.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021