

COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы

Мартынов М.Ю.^{1,2}, Куташов В.А.³, Ульянова О.В.³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Приведено описание семейного случая туберозного склероза (ТС), осложненного COVID-19. Присоединение COVID-19 отягощает течение ТС и может приводить к неблагоприятному исходу. Рассмотрена роль mTORC1 (mechanistic/mammalian Target of Rapamycin Complex 1) в развитии и функционировании нервной системы и в патогенезе ТС и COVID-19, в частности в поражении головного мозга и легких. Показано, что у больных ТС присоединение COVID-19 утяжеляет течение эпилепсии. Отмечено, что наличие лимфангиолейомиоматоза может предрасполагать к проникновению вируса SARS-CoV-2 в легкие вследствие повышенной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в пневмоцитах II типа и отягощать прогноз. Рассмотрены вопросы прекращения/продолжения терапии эверолимусом у больных ТС при присоединении COVID-19.

Ключевые слова: туберозный склероз; головной мозг; эпилепсия; лимфангиолейомиоматоз; COVID-19; SARS-CoV-2; mTORC1; рапамцин; эверолимус.

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов; m-martin@inbox.ru

Для ссылки: Мартынов МЮ, Куташов ВА, Ульянова ОВ. COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):108–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-108-114

COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system

Martynov M.Yu.^{1,2}, Kutashov V.A.³, Ulyanova O.V.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

³N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117513, Russia; ³10, Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia

We present familial tuberous sclerosis (TS) case complicated by COVID-19. COVID-19 aggravates the course of TS and may lead to a fatal outcome. We review the role of mTORC1 (mechanistic/mammalian Target of Rapamycin Complex 1) in the development and functions of the nervous system and the pathogenesis of TS and COVID-19 with emphasis on the involvement of the brain and lungs. We observed that COVID-19 worsens the course of epilepsy in patients with TS. In TS patients, lymphangioleiomyomatosis may predispose to SARS-CoV-2 invasion into the respiratory system because of the increased expression of ACE2 and TMPRSS2 in type II pneumocytes and thus may worsen the prognosis. We also review the current data on the continuation/termination of everolimus administration in patients with TS associated with COVID-19.

Keywords: tuberous sclerosis; brain; epilepsy; lymphangioleiomyomatosis; COVID-19; SARS-CoV-2; mTORC1; rapamycin; everolimus.

Contact: Mikhail Yurievich Martynov; m-martin@inbox.ru

For reference: Martynov MYu, Kutashov VA, Ulyanova OV. COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):108–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-108-114

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является причиной одной из наиболее серьезных пандемий за последние десятилетия. Это связано с ее продолжающимся распространением, системностью поражения, осложнениями и достаточно высокой смертностью.

К настоящему времени установлено влияние иммунного ответа и сопутствующих соматических заболеваний и факторов риска на течение COVID-19 [1, 2]. Меньше известно о течении COVID-19 у больных с редкими ге-

нетическими заболеваниями. L. Malle и соавт. [3] отмечают, что у лиц с болезнью Дауна чаще наблюдается более тяжелое течение COVID-19: в частности, эта группа пациентов более подвержена развитию острого респираторного дистресс-синдрома и септическим осложнениям. Предполагается, что это может быть связано с особенностями измененного при болезни Дауна иммунного ответа [4, 5]. При другом генетическом заболевании — болезни Гоше — L. Fiergo и соавт. [6] не выявили значимых отличий

от группы сравнения в отношении риска заражения и тяжести течения COVID-19, а изучение титров IgG к вирусу SARS-CoV-2 показало активную выработку гуморального иммунитета у лиц с болезнью Гоше, переболевших COVID-19.

Одним из редких генетических заболеваний, при котором проводится иммуносупрессивная терапия, является туберозный склероз (ТС). Согласно данным Е.Р. Henske и соавт. [7], в США проживает около 50 тыс. больных ТС, а в мире — до 2 млн. Расчетное число больных ТС в Российской Федерации составляет около 7 тыс. человек [8].

ТС относится к фактоматозам и проявляется образованием и прогрессированием гамартром в головном мозге (ГМ), кожных покровах, почках, сердце, легких и в других органах и тканях. Заболевание передается аутосомно-доминантно и обусловлено мутациями в генах *TSC1* (9q34, гамартин) или *TSC2* (16p13.3, туберин). В норме гены *TSC1* и *TSC2* препятствуют клеточной пролиферации и опухолевому росту. Гамартин, соединяясь с туберином, инактивирует комплекс mTORC1 (mechanistic [прежнее название — mammalian] Target of Rapamycin Complex 1) [9], который регулирует метаболизм и пролиферацию клеток (рис. 1). При мутациях комплекс гамартин–туберин не образуется, что приводит к постоянной активации mTORC1 и клеточной пролиферации [10, 11]. До 80–85% случаев заболевания возникает вследствие мутаций в гене *TSC2* и обуславливает системное поражение и более тяжелое клиническое течение [12, 13].

К настоящему времени установлена функциональная связь между иммунной системой и mTORC1. Комплекс mTORC1 регулирует метаболизм покоя и активации макрофагов, дендритных и Т-клеток [14, 15], влияет на выработку интерферона I типа [16]. Он может использоваться вирусами [17], включая вирус SARS-CoV-2 [18, 19], для изменения иммунного ответа хозяина.

Основным препаратом, назначаемым при ТС, является блокатор mTORC1, производное рапамицина — эве-

ролимус. Применение эверолимуса значительно уменьшает объем субэпидимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА), ангиолипом в почках и ангиофибром на кожных покровах, урежает частоту эпилептических приступов [20–22]. Доза препарата рассчитывается с учетом площади поверхности тела (3–5 мг/м²) и в большинстве случаев составляет 4,5–6,5 мг/сут [20, 23]. Коррекция дозы или отмена эверолимуса проводится при присоединении инфекционных осложнений и при назначении препаратов, влияющих на активность CYP3A4/PgP.

Прогноз при ТС в значительной степени определяется поражением ГМ, легких и почек [24, 25]. При COVID-19 легкие, ГМ и почки также являются частыми органами-мишенями [2]. Потенциально это обуславливает возможность развития осложнений со стороны органов-мишеней при присоединении COVID-19. Однако на текущий момент связь между ТС, риском заражения и тяжестью течения COVID-19 не известна, и тактика применения эверолимуса при присоединении COVID-19 не определена. В клинической практике [26] показано, что у больных ТС и/или лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ) с предположительными симптомами COVID-19, но отрицательной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на вирус SARS-CoV-2 возможно продолжение приема эверолимуса в дозах 3–5 мг/сут. Отмена эверолимуса рекомендовалась только при развитии пневмонии и/или других осложнений со стороны легких.

Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 перед пациентами с ТС и перед врачами встает несколько вопросов, в частности, увеличивает ли ТС вероятность заражения COVID-19 и как влияет COVID-19 на течение ТС? Какое влияние на течение COVID-19 оказывает исходное поражение ГМ и внутренних органов при ТС? Какой должна быть тактика применения эверолимуса, и может ли он влиять на течение COVID-19?

На настоящий момент имеются лишь единичные публикации по этой тематике, и ответы на эти вопросы только формируются.

Приводим клиническое наблюдение семьи, в которой отец и дети страдали ТС Бурневилля–Прингла, и отец и дочь умерли от COVID-19, подтвержденного повторной положительной ПЦР на вирус SARS-CoV-2.

Семья состоит из родителей и двух детей (брат, 1998 г. р., и сестра, 2000 г. р.) и проживает в отдаленной деревне Воронежской области. Диагноз ТС в семье был установлен отцу и сибсам в 2014 г.: брату в возрасте 16 лет, сестре в возрасте 14 лет. У брата первые симптомы заболевания проявились в 1,5 года, у сестры — в 2 мес. В обоих случаях заболевание дебютировало генерализованными тонико-клоническими судорогами. Оба ребенка были поставлены на учет в психоневрологический диспансер по месту жительства с диагнозом «задержка психоречевого развития с судорожным синдромом»

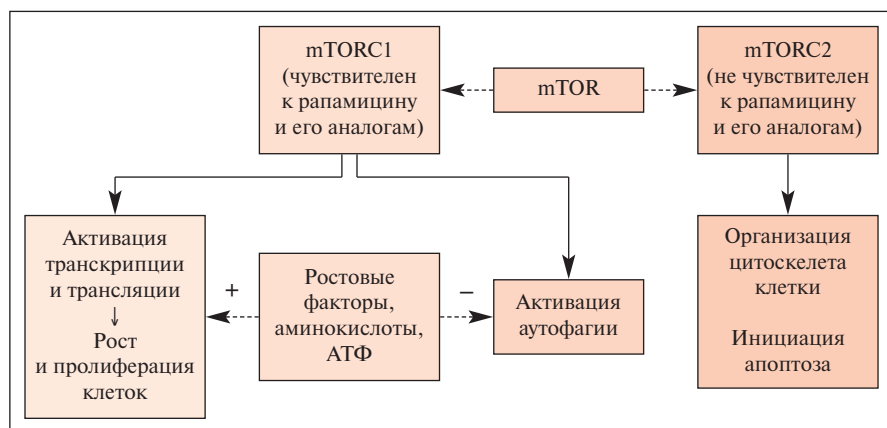


Рис. 1. Киназа mTOR и комплексы mTORC1 и mTORC2. mTOR (mechanistic/mammalian target of rapamycin) — высококонсервативная серин/треониновая протеинкиназа, входит в состав комплексов mTORC1 и mTORC2, регулирующих различные процессы клеточного цикла; открыта при изучении рапамицина; АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 1. mTOR kinase and mTORC1 and mTORC2 complexes

и неоднократно находились на стационарном лечении в Воронежской областной детской клинической больнице. В 2014 г. у брата были обнаружены новообразования почек, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ — очаги, характерные для ТС, что послужило основанием для расширенного обследования всей семьи. После генетического, клинического и инструментального обследования (см. таблицу) у отца и детей был диагностирован ТС с мутацией в гене TSC2. Анамнестические данные относительно ТС у родителей отца отсутствуют. После установления диагноза отцу и детям для постоянного приема был назначен эверолимус в дозе 10 мг/сут, кроме этого субсам для лечения эпилепсии был назначен энкорат хроно 500 мг 2 раза в сутки. Отец в 2019 г. перенес ОНМК, осенью 2020 г. у него был диагностирован рак пищевода, в ноябре 2020 г. он заболел COVID-19, от осложнений которого умер 20.12.2020.

Со слов матери и исходя из данных медицинской документации, дочь заболела 27.10.2020, когда поднялась температура до 38 °С, появились слабость и кашель. 29.10.2020 осмотрена врачом, для амбулаторного лечения были назначены парацетамол, цефтриаксон 2,0 г/сут (5 дней), азитромицин 500 мг/сут (5 дней), флемоксин 500 мг 3 раза в сутки. В связи с присоединением инфекции и назначением азитромицина (умеренный ингибитор СYP3A4) прием эверолимуса был прекращен. Несмотря на проводимое лечение, сохранялись повышенная температура и симптомы поражения дыхательных путей. 16.11.2020 для исключения COVID-19 была выполнена ПЦР, которая оказалась отрицательной. Несмотря на проводимую терапию, состояние ухудшалось — нарастала дыхательная недостаточность. 22.11.2020 при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) были диагностированы левосторонняя абсцедирующая пневмония и левосторонний гидроторакс, в связи с чем 24.11.2020 пациентка была госпитализирована в Больницу скорой медицинской помощи №1 (БСМП №1) г. Воронежа.

В БСМП №1 больная была повторно обследована на COVID-19: ПЦР от 25.11.2020 — отрицательная, IgM и IgG к вирусу SARS-Cov-2 — в пределах референсных значений. Пациентка консультирована пульмонологом, терапевтом, неврологом и кардиологом. С учетом данных КТ ОГК от 26.11.2020 (двусторонняя пневмония), посева мокроты (E. coli БРЛС +10*4), отсутствия изменений в моче и в цереброспинальной жидкости (бесцветная, прозрачная, белок — 0,33 г/л,

н. — 0, лимф. — 1 в п/з, глюкоза — 4,1 ммоль/л, роста микрофлоры нет) тяжесть состояния была связана с инфекционно-воспалительным поражением легких, и была назначена комбинированная антибактериальная терапия: амикацин 1 г/сут и меропенем 3 г/сут. Несмотря на антибактериальную терапию, изменения в легких нарастали. 30.11.2020 ПЦР на SARS-CoV-2 оказалась положительной, и 02.12.2020 для дальнейшего специализированного лечения пациентка была переведена в Воронежскую областную клиническую больницу №1 (ВОКБ №1).

В ВОКБ №1 при поступлении повторная ПЦР на вирус SARS-CoV-2 также положительная. При осмотре: общее состояние — тяжелое, уровень сознания — оглушение. Рост — 162 см, масса тела — 60 кг, площадь тела — 1,64 м². Температура тела 36,7 °С. Кожные покровы бледные, сухие, акроцианоз. На лице — множественные ангиофибромы диаметром около 2 мм, участки гипопигментации на ягодицах и на передней поверхности туловища. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отеков нет. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений — 21 в минуту, SpO₂ — 96% при дыхании воздухом. Перкуторно слева — коробочный звук, справа — укорочен. Дыхание ослабленное, слева — влажные крупнопузырчатые хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс — 115 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Мочеиспускание по катетеру.

В неврологическом статусе: контакт затруднен из-за снижения уровня сознания до оглушения и выраженного интеллектуального снижения. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели одинаковые, зрачки равномерные, фотореакции сохранены, D≈S. Движения глазных яблок в полном объеме. Носогубные складки симметричны. Спонтанного нистагма нет. Глоточные рефлексы вызываются без четкой разницы сторон. Язык в полости рта по средней линии. Глубокий тетрапарез с повышением тонуса по спастическому типу, гипо- и атрофиями мышц конечностей, оживлением сухожильных рефлексов (D≈S) и патологическими рефлексами с обеих стоп. Сгибательные контрактуры в суставах. Координацию и чувствительность проверить не удается из-за недостаточного контакта с больной.

Генетические и клинические проявления ТС у отца и детей Genetic and clinical manifestations of TS in the father and children

Обследуемый	Ген	Клинические проявления				
		кожные покровы	сердце	почки	легкие	ГМ
Отец	TSC	Гипопигментные пятна, белая прядь волос, ангиофибромы на туловище	Нет данных	Поликистоз	Нет данных	Нет данных
Сестра	TSC2	Гипопигментные пятна, ангиофибромы на лице и на туловище	Рабдомиома	Множественные ангиолипумы	ЛАМ	Кальцинированные туберы, СЭУ (КТ ГМ, см. рис. 2)
Брат	TSC2	Гипопигментные пятна, ангиофибромы на лице и на туловище	Нет данных	Множественные ангиолипумы	Нет данных	Туберы, миграционные тракты, СЭГА и СЭУ (МРТ ГМ)

В анализах крови: анемия ($Hb - 55 \text{ г/л}$, эр. — $3,09 \cdot 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и лимфопенией (л. — $21,0 \cdot 10^9/\text{л}$, н. — 74%, п. — 9%, лимф. — 8%), повышение уровня тромбоцитов — $514 \cdot 10^9/\text{л}$, гипопроотеинемия (белок — 48 г/л). Электрокардиография: ЧСС — 128 уд/мин, миграция суправентрикулярного водителя ритма, нарушение процессов реполяризации. На КТ ГМ: кальцинированные субэпендимальные узлы (СЭУ) и туберы в обоих полушариях (рис. 2). На КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония, левосторонний пневмогидроторакс и осумкованный гидроторакс, дисковидные ателектазы.

Консультация пульмонолога: ТС с поражением ГМ, кожи, сердца и почек, ЛАМ, COVID-19 (вторая положительная ПЦР от 02.12.2020). Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанного генеза, осложненная левосторонним пиопневмотораксом. Рекомендовано: консультация торакального хирурга, контроль показателей гомеостаза, комбинированная антибактериальная терапия.

Консультация торакального хирурга: COVID-19, ТС, ЛАМ. Щелевидная полость в нижней доле левого легкого, адекватно дренирующаяся через бронх. Левосторонний малый осумкованный гидроторакс. На момент осмотра показаний к хирургическому лечению нет. Рекомендовано: комбинированная антибактериальная терапия, постуральный дренаж, муколитики, КТ ОГК в динамике.

Консультация невролога: COVID-19, ТС с интеллектуальным снижением, глубоким тетрапарезом, симптоматическая эпилепсия.

В ОРИТ ВОКБ №1 продолжена комбинированная антибактериальная терапия (меропенем — 1,0 г 3 раза в сутки, линезолид — 600 мг 2 раза в сутки), а также начата интенсивная терапия. Для коррекции дыхательной недостаточности назначена кислородная поддержка: с 02.12.2020 — неинвазивная вентиляция легких с потоком кислорода 5–10 л/мин, а с 05.12.2020 в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью — искусственная вентиляция легких. С 06.12.2020 начата инотропная поддержка. С первых суток пребывания в ВОКБ №1 возникли сначала единичные, а затем серийные генерализованные тонико-клонические судороги, в связи с чем противосудорожная терапия была дополнена конвулексом (2000 мг/сут в/в через инфузомат) и сибазоном (0,5% 2 мл в/в). Несмотря на проводимую терапию, нарастали дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства и угнетение сознания от оглушения (02.12.2020), сопора (03.12.2020) до комы (05.12.2020), и 08.12.2020 в 23:30 при явлениях сердечной и дыхательной недостаточности больная скончалась.

Патолого-анатомическое заключение: причиной смерти больной М., 2000 г. р., страдавшей ТС с поражением ГМ, легких, сердца, кожи и почек, явился COVID-19, осложненный двусторонней полисегментарной

пневмонией с формированием абсцесса нижней доли левого легкого и эмпиемы слева.

Обсуждение

Факторы, способствовавшие тяжелому течению COVID-19. Системное поражение внутренних органов и ГМ, которое более характерно для мутаций в гене *TSC2*, усугубило течение COVID-19 и способствовало неблагоприятному исходу заболевания.

Основной вклад в неблагоприятный исход заболевания у пациентки, согласно клиническим и радиологическим данным, внесло поражение легких — ЛАМ. При ТС ЛАМ диагностируется примерно в 1/3 случаев, практически всегда у женщин детородного возраста, серьезно осложняет течение заболевания и является третьей причиной смерти после поражения почек и ГМ [24]. В настоящем случае наличие ЛАМ могло predispose к проникновению вируса SARS-CoV-2 через дыхательные пути и его диссеминации. По данным Y. Tang и соавт. [27], хроническая активация mTORC1 способствует повышению экспрессии генов *ACE2* и *TMPRSS2* в пневмоцитах II типа, что делает их более уязвимыми к проникновению вируса SARS-CoV-2. С другой стороны, блокаторы mTORC1 могут самостоятельно способствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и легких посредством уменьшения активности трансмембранных белков, активируемых интерфероном I типа [28]. Кроме этого, у женщин с мутациями в гене *TSC2* одной из характерных черт является повышенная выработка провоспалительных цитокинов в легких, что predispose к формированию в них воспалительного фенотипа [29].

Другой причиной, осложнившей течение COVID-19, стало исходное поражение ГМ вследствие ТС. mTORC1 определяется во всех отделах нервной системы и играет ключевую роль в ее антенатальном развитии и функционировании (рис. 3) [30]. При ТС постоянная активация mTORC1, начиная с антенатального периода, приводит к различным морфологическим и биохимическим нарушениям. Основные структурные изменения включают фокальную корковую дисплазию (туберы) и радиальные миграционные тракты, а также СЭУ и СЭГА. Эти изменения по данным КТ/МРТ ГМ присутствовали у брата и у сестры. На биохимическом уровне дисфункция mTORC1 приводит к нарушениям транспорта через клеточные мембраны и передачи в синапсах, к постоянной активации ангиогенеза и воспаления [31–33].

При COVID-19 ГМ также является одной из основных мишеней. По данным R. Chen и соавт. [34], экспрессия гена *ACE2* отмечается в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и эндотелиоцитах в разных отделах ГМ, но в большей степени в сосудистых сплетениях и в сером веществе

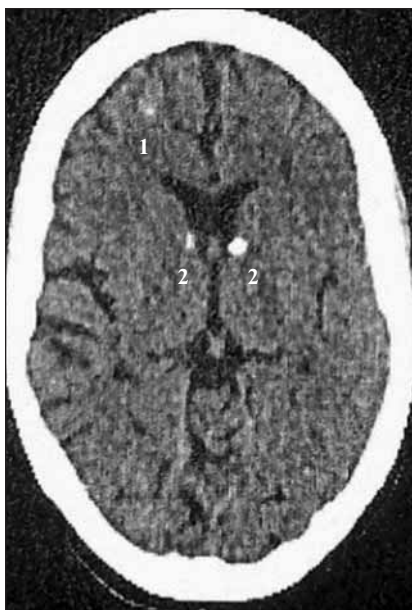


Рис. 2. Кальцинированные тубер (1) и СЭУ (2) у больной М.

Fig. 2. Calcified tuber (1) and subependymal nodules (2) in patient M.

больших полушарий, что делает их наиболее уязвимыми. В качестве одной из основных причин, приводящих к неврологическим расстройствам при COVID-19, рассматривается эндотелиальная дисфункция с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и реактивными воспалительными изменениями астро- и микроглии и вторичным поражением нейронов [35]. Эти изменения усиливают нейромедиаторные нарушения и фоновое провоспалительное состояние, уже существующие при ТС, что способствует нарастанию неврологических нарушений.

Одним из наиболее частых клинических проявлений поражения ГМ при ТС является эпилепсия, что и наблюдалось у сестры и у брата. Особенности клинического течения эпилепсии в значительной степени зависят от количества, размеров и локализации тубервов, миграционных трактов и других структурных изменений [36]. Кроме этого, в экспериментальных [37] и клинических [38] исследованиях показана связь тяжести эпилепсии с мутациями в гене *TSC2*. Инфекционные осложнения обычно способствуют учащению и утяжелению эпилептических приступов и необходимости коррекции противосудорожной терапии. В настоящем наблюдении присоединение COVID-19 привело к учащению и утяжелению эпилептических приступов, что потребовало усиления противосудорожной терапии. Это совпадает с данными М. Sun и соавт. [39], которые у больных эпилепсией наблюдали учащение и утяжеление приступов при присоединении COVID-19, что обуславливало необходимость увеличения дозы или изменения схемы противосудорожной терапии и отягощало прогноз.

Применение блокаторов mTORC1 при присоединении COVID-19. Присоединение инфекции у больных ТС обуславливает необходимость уменьшения дозы эверолимуса при нетяжелой инфекции или прекращение приема препарата при тяжелом инфекционном процессе.

Путь mTORC1, на который направлено действие его блокаторов, играет ключевую роль в ответе на инфекционные агенты, регулируя активацию интерферонов и индуцируемую ими экспрессию генов интерферонного каскада [40], дифференцировку и функции антигенпредставляющих клеток, Т- и В-клеток, а также другие аспекты врожденного и приобретенного иммунитета [14, 15]. Рапамицин *in vitro* уменьшает активацию генов интерферонного каскада [41], приводит к поляризации макрофагов преимущественно по провоспалительному М1-варианту [42], снижает экспрессию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ10), стимулирует активацию тканевого фактора и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [43]. Блокаторы mTORC1 могут способствовать проник-



Рис. 3. Регуляция mTORC1 развития и функционирования головного мозга в ante- и постнатальном периоде

Fig. 3. mTORC1 regulation of brain development and functioning in the ante- and postnatal periods

новению вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и легких посредством уменьшения активности трансмембранных белков, активируемых интерфероном I типа [28]. Важно отметить, что дополнительное к препаратам – блокаторам mTORC1 воздействие на иммунный ответ может оказывать и сам инфекционный агент. Установлено, что вирусы используют и «перенастраивают» mTORC1 хозяина для проникновения в клетку и репликации [17]. Эту особенность имеет и вирус SARS-CoV-2, структурные и неструктурные фрагменты молекулы которого уменьшают экспрессию интерферона I типа и активацию интерферон-индуцируемых генов [18, 19], способствуют дисфункции дендритных и Т-клеток [44]. В свою очередь, недостаток интерферона I типа в сочетании с активацией ФНО α и ИЛ6 способствует преобладанию провоспалительных эффектов, включая возможность развития цитокинового шторма при COVID-19 [45].

Таким образом, присоединение COVID-19 может существенно отягощать течение ТС вплоть до неблагоприятного исхода. Основными факторами, влияющими на прогноз в этих случаях, являются исходная выраженность системного поражения внутренних органов (в первую очередь легких) и ГМ, а также возможное изменение иммунного ответа у больных ТС в сочетании с влиянием вируса SARS-CoV-2 на иммунитет через сигнальный путь mTORC1.

1. Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617
2. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. eCollection 2020.
3. Malle L, Gao C, Hur C, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med*. 2021 Mar;23(3):576-80. doi: 10.1038/s41436-020-01004-w. Epub 2020 Oct 16.
4. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov 26;116(48):24231-41. doi: 10.1073/pnas.1908129116. Epub 2019 Nov 7.
5. Dieudonne Y, Uring-Lambert B, Jeljeli MM, et al. Immune defect in adults with Down syndrome: insights into a complex issue. *Front Immunol*. 2020 May 8;11:840. doi: 10.3389/fimmu.2020.00840. eCollection 2020.
6. Fierro L, Nesheiwat N, Naik H, et al. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Experience from 181 patients in New York. *Mol Genet Metab*. 2021 Jan;132(1):44-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.12.288. Epub 2020 Dec 15.
7. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 26;2:16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35
8. Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД, Пивоварова АМ и др. Первые результаты функционирования Регистра больных tuberous sclerosis. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):113-20. [Dorofeeva MYu, Belousova ED, Pivovarova AM, et al. The first results of tuberous sclerosis registry. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(5):113-20 (In Russ.).]
9. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13571-6. doi: 10.1073/pnas.202476899. Epub 2002 Sep 23.
10. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64-80. doi: 10.1086/316951. Epub 2000 Dec 8.
11. Dufner Almeida LG, Nanhoe S, Zonta A, et al. Comparison of the functional and structural characteristics of rare TSC2 variants with clinical and genetic findings. *Hum Mutat*. 2020 Apr;41(4):759-73. doi: 10.1002/humu.23963. Epub 2019 Dec 19.
12. Пархитко АА, Фаворова ОО, Хабибуллин ДИ и др. Киназа mTOR: регуляция, роль в поддержании клеточного гомеостаза, развитии опухолей и старении. *Биохимия*. 2014;79(2):128-43. [Parkhitko AA, Favorova OO, Khabibullin DI, et al. Kinase mTOR: regulation and role in maintenance of cellular homeostasis, tumor development and aging. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79(2):128-43 (In Russ.).]
13. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017 Mar 9;168(6):960-76. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004
14. Katholnig K, Linke M, Pham H, et al. Immune responses of macrophages and dendritic cells regulated by mTOR signalling. *Biochem Soc Trans*. 2013 Aug;41(4):927-33. doi: 10.1042/BST20130032
15. Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity. *FEBS Lett*. 2017 Oct;591(19):3089-103. doi: 10.1002/1873-3468.12711. Epub 2017 Jun 23.
16. Fekete T, Agics B, Bencze D, et al. Regulation of RLR-mediated antiviral responses of human dendritic cells by mTOR. *Front Immunol*. 2020 Sep 11;11:572960. doi: 10.3389/fimmu.2020.572960. eCollection 2020.
17. Le Sage V, Cinti A, Amorim R, Moulant AJ. Adapting the stress response: viral subversion of the mTOR signaling pathway. *Viruses*. 2016 May 24;8(6):152. doi: 10.3390/v8060152
18. Oh SJ, Shin OS. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein targets RIG-I-like receptor pathways to inhibit the induction of interferon response. *Cells*. 2021 Mar 2;10(3):530. doi: 10.3390/cells10030530
19. Wang W, Zhou Z, Xiao X, et al. SARS-CoV-2 NSP12 attenuates type I interferon production by inhibiting IRF3 nuclear translocation. *Cell Mol Immunol*. 2021 Apr;18(4):945-53. doi: 10.1038/s41423-020-00619-y. Epub 2021 Feb 26.
20. 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 Jan 12;381(9861):125-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9. Epub 2012 Nov 14.
21. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):111-9. doi: 10.1093/ndt/gfv249
22. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 13;14(1):39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x
23. Willems LM, Rosenow F, Schubert-Bast S, et al. Efficacy, retention and tolerability of Everolimus in patients with Tuberous Sclerosis Complex: a survey-based study on patients' perspectives. *CNS Drugs*. 2021 Oct;35(10):1107-22. doi: 10.1007/s40263-021-00839-4. Epub 2021 Jul 17.
24. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):389-403. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.002
25. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: key findings from the final analysis of the TOSCA study focusing mainly on renal angiomyolipomas. *Front Neurol*. 2020 Sep 16;11:972. doi: 10.3389/fneur.2020.00972. eCollection 2020.
26. Peron A, La Briola F, Bruschi F, et al. Tuberous sclerosis complex (TSC), lymphangioleiomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy. *Am J Med Genet A*. 2020 Nov;182(11):2479-85. doi: 10.1002/ajmg.a.61810. Epub 2020 Aug 17.
27. Tang Y, Kwiatkowski DJ, Henske EP. mTORC1 hyperactivation in lymphangioleiomyomatosis leads to ACE2 upregulation in type II pneumocytes: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2002737. doi: 10.1183/13993003.02737-2020. Print 2021 Feb.
28. Shi G, Chiramel AI, Majdoul S, et al. Rapalogs down modulate intrinsic immunity and promote cell entry of SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint]*. 2021:2021.04.15.440067. doi: 10.1101/2021.04.15.440067
29. Lesma E, Ancona S, Sirchia SM, et al. TSC2 epigenetic defect in primary LAM cells. Evidence of an anchorage-independent survival. *J Cell Mol Med*. 2014 May;18(5):766-79. doi: 10.1111/jcmm.12237. Epub 2014 Mar 7.
30. Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev*. 2015 Oct;95(4):1157-87. doi: 10.1152/physrev.00038.2014
31. Grabole N, Zhang JD, Aigner S, et al. Genomic analysis of the molecular neuropathology of tuberous sclerosis using a human stem cell model. *Genome Med*. 2016 Sep 21;8(1):94. doi: 10.1186/s13073-016-0347-3

32. Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun*. 2017 Jun 15;8:15816. doi: 10.1038/ncomms15816
33. Zhang B, Zou J, Rensing NR, et al. Inflammatory mechanisms contribute to the neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis*. 2015 Aug;80:70-9. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.016. Epub 2015 May 21.
34. Chen R, Wang K, Yu J, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021 Jan 20;11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095. eCollection 2020.
35. Cosentino G, Todisco M, Hota N, et al. Neuropathological findings from COVID-19 patients with neurological symptoms argue against a direct brain invasion of SARS-CoV-2: a critical systematic review. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3856-65. doi: 10.1111/ene.15045. Epub 2021 Aug 17.
36. Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД. Особенности течения и лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6-2):27-31.
[Dorofeeva MYu, Belousova ED. Features of the course and treatment of epilepsy in children with tuberous sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(6-2):27-31 (In Russ.)].
37. Zeng LH, Rensing NR, Zhang B, et al. TSC 2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than TSC 1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet*. 2011 Feb 1;20(3):445-54. doi: 10.1093/hmg/ddq491. Epub 2010 Nov 9.
38. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007 Feb;9(2):88-100. doi: 10.1097/gim.0b013e31803068c7
39. Sun M, Ruan X, Li Y, et al. Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:647-53. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1475. Epub 2020 Oct 2.
40. Kaur S, Lal L, Sassano A, et al. Regulatory effects of mammalian target of rapamycin-activated pathways in type I and II interferon signaling. *J Biol Chem*. 2007 Jan 19;282(3):1757-68. doi: 10.1074/jbc.M607365200. Epub 2006 Nov 17.
41. Shi G, Ozog S, Torbett BE, Compton AA. mTOR inhibitors lower an intrinsic barrier to virus infection mediated by IFITM3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 23;115(43):E10069-E10078. doi: 10.1073/pnas.1811892115. Epub 2018 Oct 9.
42. Mercalli A, Calavita I, Dugnani E, et al. Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1. *Immunology*. 2013 Oct;140(2):179-90. doi: 10.1111/imm.12126
43. Baker AK, Wang R, Mackman N, Luyendyk JP. Rapamycin enhances LPS induction of tissue factor and tumor necrosis factor-alpha expression in macrophages by reducing IL-10 expression. *Mol Immunol*. 2009 Jul;46(11-12):2249-55. doi: 10.1016/j.molimm.2009.04.011. Epub 2009 May 17.
44. Zhou R, To KK, Wong YC, et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity*. 2020 Oct 13;53(4):864-77.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026. Epub 2020 Aug 4.
45. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-24. doi: 10.1126/science.abc6027. Epub 2020 Jul 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.11.2021/03.12.2021/09.12.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
Куташов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7535-8718>
Ульянова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>