

Нарушения умственного развития и поведения у детей с туберозным склерозом

А.И. Крапивкин, М.Ю. Дорофеева

Mental retardation and behavioral disorders in children with tuberous sclerosis

A.I. Krapivkin, M.Yu. Dorofeeva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены данные о частоте встречаемости и особенностях интеллектуального дефицита, нарушений когнитивных функций и поведения у детей, страдающих туберозным склерозом. Обсуждаются теории формирования задержки умственного развития и нарушений поведения у детей, страдающих туберозным склерозом, результаты современных терапевтических подходов с использованием энерготропной терапии для коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, интеллектуальный дефицит, энерготропная терапия.

The paper gives data on the frequency and specific features of intellectual deficits, cognitive dysfunction and behavioral disorders in children with tuberous sclerosis. It discusses the theories of mental retardation and behavioral disorders in children with tuberous sclerosis and the results of current therapeutic approaches using energotropic therapy to correct these abnormalities.

Key words: children, tuberous sclerosis, intellectual deficit, energotropic therapy.

Туберозный склероз — генетически детерминированное заболевание, относится к группе нейроэктодермальных нарушений, характеризуется поражением нервной системы, кожи и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. Первое описание заболевания было сделано в 1862 г. F. von Recklinghausen [1]. Частота встречаемости туберозного склероза составляет 1:30 000 населения, распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000 [2].

Туберозный склероз наследуется по аутосомно-доминантному типу, большинство (80%) случаев заболевания является следствием мутации *de novo*. Развитие туберозного склероза определяется двумя генами. Ген TSC1, локализованный в локусе q34 длинного плеча хромосомы 9, кодирует белок гамартин и определяет возникновение туберозного склероза 1-го типа. Ген TSC2, локализованный в локусе p13 короткого плеча хромосомы 16, кодирует белок туберин и определяет возникновение туберозного склероза 2-го типа [3]. Интеллектуальный дефицит и поведенческие нарушения — третьи по значимости клинические проявления туберозного склероза у детей.

В первых описаниях заболевания, сделанных D.-M. Bourneville и E. Brissaud (1881) [4, 5], отмечались следующие клинические проявления заболевания: судороги, задержка умственного развития, двигательные нарушения и опухоли головного мозга. Дальнейшие исследования определили, что задержка умственного развития при туберозном склерозе часто сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности и др. В то же время у половины пациентов отмечаются минимальные нарушения когнитивных функций.

Интеллектуальный дефицит (умственная отсталость) у детей с туберозным склерозом наблюдается в среднем немногим менее чем в 50% случаев [6, 7] и варьирует от умеренной до глубокой степени выраженности. В исследовании M. Gomez (1979) установлено снижение интеллектуальных функций у 56% пациентов [8]. Исследования С. Joinson и соавт. (2001), проведенные в Великобритании, выявили интеллектуальные нарушения у 45% обследованных детей, большинство из которых имели коэффициент IQ ниже 20, а у 55% пациентов с туберозным склерозом отмечались нормальные интеллектуальные показатели (коэффициент IQ был в среднем равен 93,6) [9]. Однако у большинства детей данной группы (имеющих нормальный интеллект) отмечались проблемы с речью (сложности формулирования фраз, неправильное произношение общепринятых слов и др.), трудности в обучении, проявляющиеся дефицитом концентрации и нарушением переключения внимания, затруднением при освоении математических

© А.И. Крапивкин, М.Ю. Дорофеева, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:78–83

Адрес для корреспонденции: Крапивкин Алексей Игоревич — к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части МНИИ педиатрии и детской хирургии
Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и детской эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

навыков и др. [10, 11].

Одной из основных причин, определяющих формирование умственной отсталости у детей, страдающих туберозным склерозом, являются эпилептические приступы, которые наблюдаются у 80–92% пациентов и достаточно часто являются манифестными симптомами заболевания. В табл. 1 представлены данные исследований, свидетельствующие о взаимосвязи наличия судорожных приступов и умственной отсталости, у 160 детей с туберозным склерозом.

Формирование умственной отсталости, а также степень ее выраженности непосредственно связаны с возрастом дебюта судорожных приступов. В исследовании М. Gomez (1979) установлено, что при возникновении приступов до 2-летнего возраста в дальнейшем практически все дети имели интеллектуальный дефицит [8]. Наиболее выраженные нарушения интеллектуального развития наблюдались у детей при дебюте эпилепсии в возрасте от 1 мес до 1 года [12, 13]. При дебюте эпилепсии в возрасте от 2 до 5 лет умственные нарушения развивались только у 41% и менее чем у $\frac{1}{3}$ детей — при возникновении судорог в возрасте старше 5 лет [8].

Таким образом, дебют судорог на первом году жизни является плохим прогностическим фактором интеллектуального развития. Наилучшим прогнозом для интеллектуального развития является факт отсутствия судорог до 5-летнего возраста [14].

Развитие интеллектуального дефицита у детей с туберозным склерозом связано не только с наличием судорог и возрастом их дебюта, но и с резистентностью приступов к противосудорожной терапии. Рецидивирующие эпилептические приступы способствуют прогрессированию интеллектуального дефицита [13, 14].

Нарушения когнитивных функций у детей с туберозным склерозом. Несмотря на то что более чем половина детей, страдающих туберозным склерозом, имеют средние (нормальные) интеллектуальные показатели, практически у всех отмечаются нарушения когнитивных функций, проявляющиеся проблемами обучения в школе, большинство из которых связаны со специфической задержкой формирования речевых навыков (сложности высказывания мыслей, «косноязычие» и др.), нарушением развития логических способностей, снижением способностей к концентрации и переключению внимания [10, 11]. В большинстве случаев больные дети имеют проблемы с абстрактным мышлением,

созданием логических цепочек при изучении математики. Как правило, данные нарушения имеют умеренный характер, корригируются дополнительными нагрузками при занятиях чтением, математикой и позволяют успешно обучаться по программе общеобразовательной школы.

Нарушения познавательных функций у детей, страдающих туберозным склерозом, разделяют на нарушения вербально-мнестической функции и нарушения внимания. Так, А. Hunt и соавт. (1999) выделяют следующие нарушения вербально-мнестической функции: сужение объема памяти; нарушение воспроизведения заданной последовательности стимулов (слов, зрительных образов); недостаточность слухоречевого гнозиса; дефекты регуляции и контроля памяти. Среди нарушений внимания авторы выделяют плохую переключаемость внимания, инертность, внезапно наступающее временное снижение внимания [6].

Нарушения познавательной деятельности, внимания, памяти, эмоциональных реакций, разные виды нарушений речевого развития и поведения могут быть связаны с изменением структурно-функциональной организации мозга у детей с туберозным склерозом вследствие образования корковых гамартом (туберов), которые локализуются в теменной, височной и лобной долях головного мозга [15–19]. Локализация данных образований определяет клинические проявления стойких нарушений или дисфункции структур мозга, изменения взаимодействия полушарий. К функциям правого полушария относится обработка и запоминание сенсорных стимулов, которые трудно обозначить словами. Правое полушарие первично невербальное, отвечает за образное, зрительное, сенсорное, ассоциативное мышление. В структурах правого полушария осуществляется обработка образной, пространственной информации, зрительной и слуховой. Это полушарие связано с формированием ассоциаций между предметами, явлениями, событиями в процессе познавательной деятельности. Функциональную специализацию левого полушария определяет вербальное, логическое, «рассудочное». Обработка информации происходит аналитически, последовательно. В левом полушарии осуществляются вербальные, абстрактно-логические операции. В нем обрабатывается речевая информация, данное полушарие связано с логической деятельностью, обеспечивающей суждения, умозаключения и т.д.

Таблица 1. Взаимосвязь судорожных приступов и умственной отсталости у детей с туберозным склерозом [8]

Уровень интеллектуального развития	Пациенты		
	без судорог	с судорогами	всего
Нормальный интеллект	19	40	59
Умственная отсталость	0	89	89
Данные не уточнены	1	11	12
Итого	20	140	160

В левом полушарии определяется сходство между предметами, явлениями, событиями. В едином процессе мышления левому полушарию принадлежит способность к формированию понятий, выделению общих свойств, обобщений. В лобной доле левого полушария располагается зона Брока (по имени ученого, впервые описавшего ее) — участок, прилегающий к двигательной зоне коры и управляющий мышцами лица, языка, челюстей и глотки. Локализация туберов в левом полушарии определяет отставание формирования речевых функций. Наиболее выраженная задержка психического развития наблюдается у детей с туберозным склерозом при повреждении задневисочной или височно-теменно-затылочной области правого полушария [20].

С целью изучения нарушений когнитивных функций у детей, страдающих туберозным склерозом, на базе клинических подразделений Московского НИИ педиатрии и детской хирургии было проведено исследование показателей памяти и внимания. В результате у всех детей ($n=53$) с туберозным склерозом были выявлены симптомы энцефалопатии: более низкие, относительно среднестатистических для данного возраста, показатели активности внимания, вербальной и зрительной памяти; снижение двигательной и психической активности, общего фона настроения, вербально-мнестические нарушения [21—23].

В группе детей дошкольного возраста коэффициент концентрации внимания, коэффициент устойчивости внимания были статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группе детей школьного возраста показатели концентрации, скорости переключаемости внимания также были статистически достоверно ниже, чем у здоровых. Данные представлены в табл. 2. У пациентов как дошкольного, так и школьного возраста было отмечено статистически достоверное снижение отдельных интеллектуальных показателей (объем непосредственного воспроизведения слов, опосредованное запоминание, долговременная память, отсроченное воспроизведение, зрительная память) в сравнении с группой здоровых детей данного возраста. Кроме того, отмечено, что у детей старшего возраста дефицит интеллектуальных показате-

телей в сравнении со среднестатистическими нормами был более выражен.

Результаты психологического исследования установили, что длительность течения заболевания определяет тенденцию к дальнейшему ухудшению вербальной памяти, усугублению дефектов регуляции и контроля памяти, ухудшению показателей памяти и внимания по мере прогрессирования болезни ($p<0,01$). Нарушение внимания с расстройством программирования учебной деятельности и контроля над протеканием произвольной деятельностью, как правило, приводило к значительной дезадаптации в школе.

Проблемы межличностного общения отмечаются у 87% детей с туберозным склерозом. Перед выполнением задания они часто нуждаются в повторении инструкций и не соотносят их с полученными ранее установками; при общении испытывают сложности с пониманием обращенных к ним абстрактных, метафоричных выражений. В дальнейшем у ребенка формируется социальная дезадаптация, возникают проблемы во взаимоотношениях со сверстниками, родителями и учителями.

Нарушения поведения у детей с туберозным склерозом. Нарушение интеллекта при туберозном склерозе сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности [1, 24, 25]. Наиболее часто встречаются следующие нарушения поведения: агрессивные тенденции, эмоциональная лабильность, истероформные проявления, асоциальные поступки, депрессивные расстройства.

Аутизм или аутичные черты отмечаются у 50% детей с туберозным склерозом [26—28]. Установлено, что среди всех причин аутизма на долю туберозного склероза приходится 5% [29]. Вероятность возникновения аутизма у детей с туберозным склерозом, имеющих мутацию в гене TSC2, выше, чем у пациентов с мутацией гена TSC1 [30]. В исследованиях J. Garcia-Penas (2008) у детей с туберозным склерозом и аутизмом был определен высокий уровень лактата, снижение уровня митохондриальных ферментов, что предполагает причиной развития нарушений дефект биоэнергетического мета-

Таблица 2. Показатели параметров памяти и свойств внимания (в баллах) у детей с туберозным склерозом ($n=53$; $M\pm m$) в сравнении с группой контроля ($n=20$)

Группа детей	Объем непосредственного воспроизведения слов	Опосредованное запоминание	Долговременная память, отсроченное воспроизведение	Зрительная память	Коэффициент концентрации внимания	Коэффициент устойчивости внимания	Скорость переключаемости внимания	Уровень объема внимания
Дети с туберозным склерозом	5,27±30,63*	3,16±1,03*	3,72±0,63*	5,45±0,57*	135,6±6,99*	186,4±15,45*	37±5,74	4,65±0,30
Здоровые дети	9,16±0,68	9,09±0,21	9,0±0,23	9,09±0,21	276,4±8,68	283,3±15,74	25,51,8	7,15±0,31

Примечание. * Достоверные различия с контрольной группой ($p<0,01$).

болизма [31]. В ряде публикаций показано, что число корковых туберов у больных с туберозным склерозом коррелирует с нарушениями обучения и проявлениями аутизма [32, 33].

Аутизм при туберозном склерозе, как правило, возникает в раннем детском возрасте и проявляется отсутствием или выраженной ограниченностью контакта с внешней реальностью. Тем не менее первые признаки аутизма нередко не фиксируются врачами, поскольку возникают на фоне задержки нервно-психического развития. Ранним признаком аутизма у детей первого года жизни является «безразличное отношение к состоянию комфорта» [34]. Ребенок равнодушен к родителям, вяло реагирует на голос матери, кормление грудью. В возрасте 12–15 мес аутизм у детей проявляется особенностями поведения, когда ребенок отказывается от тактильного контакта с родителями, не хочет смотреть им в глаза, предпочитает быть один [35]. Установить глазной контакт бывает сложно, ребенок смотрит как будто сквозь, мимо человека, его взгляд плывущий, отрешенный, в то же время может производить впечатление очень умного, осмысленного. Ребенок почти никогда не улыбается, апатичен, не проявляет интереса к игрушкам, практически не реагирует на обращенную речь [36].

Характер общения ребенка с близкими людьми очень часто имеет особенности. Дети поздно начинают выделять мать или вообще ее не выделяют, они плохо переносят телесный контакт и стараются избегать его. Поведение ребенка может быть недостаточно адекватным, его жесты «странные» и скорее нервные, чем выражающие что-либо. С раннего возраста обнаруживается ограниченное, повторяющееся и стереотипное поведение, ограниченные интересы и сниженная активность. Ребенок испытывает большую потребность в сохранении стабильности и неизменности его привычного окружения. Он плохо переносит изменения в своей жизни: новое питание, режим, одежда, новые предметы вызывают панику. У него могут возникать необычные реакции на голос, запах, вкус, прикосновение.

Нарушения в общении у детей с туберозным склерозом связаны во многом с особенностями речевого развития, обусловленными анатомическими повреждениями структур лобных, височных, теменных долей, миндаля головного мозга [37]. В грудном возрасте ребенок часто не реагирует на обращенную речь, не отзывается на свое имя. В дальнейшем, в зависимости от сохранности интеллектуального потенциала, понимание речи может быть достаточно хорошим. «Гуление» и лепет у детей, страдающих туберозным склерозом, появляются позже или отсутствуют, лепет не обращен к взрослому, ребенок не повторяет услышанные звуки, слова. У многих детей речь вообще не развивается или ребенок вырабатывает свой собственный, «птичий», понятный только ему язык. Речь может быть монотонной, как будто ребенок повторяет заученный текст, отсутствует ме-

лодичность. Частым проявлением речевых нарушений, сопутствующих аутизму, является эхолалия (повторение слов и даже целых предложений непосредственно после произнесения их другими людьми или через некоторое время). Главной проблемой является отсутствие или выраженная недостаточность коммуникативной функции речи ребенка.

В игровой деятельности также имеется склонность к стереотипиям. В младенчестве ребенок бывает заморожен созерцанием ярких предметов, их движением, постоянно вызывает однотипные зрительные ощущения. Характерен интерес к нефункциональным элементам предметов, таким как запах, цвет, определенные качества поверхности. Часто у ребенка есть любимые вещи, с которыми он не расстается: веревочки, палочки — он держит их всегда в руках, крутит, совершает с ними другие действия. Перестановка мебели, изменение привычного маршрута могут привести ребенка в состояние тревоги и гнева.

В старшем возрасте ведущими признаками аутизма становятся нарушения коммуникации и «ригидность» поведения. Коммуникационные проблемы заключаются, в первую очередь, в трудностях речевого общения. Отмечено, что у многих детей с туберозным склерозом речь либо отсутствует, либо существенно задержана. Даже при наличии удовлетворительного запаса слов дети мало его используют. Многие фразы строятся грамматически неверно. Диалог с детьми затруднен, и нередко он протекает по типу «вопрос — ответ» [37].

«Ригидность поведения» проявляется в патологической фиксации на каком-либо одном виде деятельности (навязчивое стремление следовать какому-либо одному маршруту, беседовать на одну тему). Характерны также своеобразные «селективные» страхи (например, страх при громком лае собак). В то же время реальные ситуации, угрожающие жизни, часто недооцениваются пациентами.

Ранний дебют эпилепсии, резистентной к противоэпилептической терапии, характер судорожных приступов связаны с анатомическими повреждениями структур височных долей головного мозга и ассоциируются с проявлением аутизма у детей с туберозным склерозом [30, 38].

Другим, часто встречаемым нарушением поведения у детей с туберозным склерозом является синдром дефицита внимания и гиперактивности. Данный синдром может быть как изолированным, так и сочетаться с эпилепсией или аутизмом [38, 39]. По меньшей мере, $\frac{1}{3}$ детей с туберозным склерозом, имеющих трудности в обучении, гиперактивны, а у $\frac{1}{4}$ — наблюдалась гиперактивность в сочетании с импульсивностью. Дефицит внимания может возникать вторично после появления судорожных приступов [26, 40]. Как известно, синдром дефицита внимания и гиперактивности встречается у 3–5% детей школьного возраста в общей популяции, но при туберозном склерозе признаки этого синдрома

отмечаются чаще — у 25–50% детей и характеризуются следующими симптомами [41, 42].

Дефицит внимания (из перечисленных признаков хотя бы 6 должны сохраняться не менее 6 мес):

- неспособность поддерживать внимание;
- неспособность сосредотачиваться на деталях, совершение ошибок из-за невнимательности;
- неспособность вслушиваться в обращенную речь;
- неспособность доводить задания до конца;
- низкие организаторские способности;
- отрицательное отношение к заданиям, требующим умственного напряжения;
- потеря предметов, необходимых для выполнения задания;
- частое отвлечение на посторонние раздражители;
- забывчивость.

Гиперактивность и импульсивность (из перечисленных признаков хотя бы 4 должны сохраняться не менее 6 мес):

- суетливость, невозможность усидеть на одном месте;
- вскакивает с места без разрешения;
- бесцельно бегает, ерзает, крутится на одном месте;
- не может играть в тихие игры, отдыхать;
- выкрикивает ответ, не дослушав вопрос;
- не может спокойно дожидаться своей очереди.

A. Hunt и соавт. (1999), обследовавшие детей школьного возраста с туберозным склерозом, отмечают специфические особенности протекания высших психических процессов у детей с данным заболеванием [6]. Так, внимание характеризуется плохой переключаемостью и «застреванием» на предыдущем способе осуществления деятельности или «соскальзыванием» на второстепенные детали. Дети с трудом отрываются от одной деятельности и переходят к другой. Даже когда они уже перешли к новой работе, они все еще не могут забыть прежней и стремятся опять к ней возвратиться [29]. В результате исследований, проведенных в МНИИ педиатрии и детской хирургии, было выявлена достоверная ($p < 0,01$) корреляция между частотой встречаемости поведенческих нарушений и тяжестью течения заболевания. Тяжесть течения оценивалась по наличию эпилепсии, частоте и характеру судорожных приступов, их резистентности к антиконвульсантной терапии.

У детей с туберозным склерозом часты нарушения эмоциональной сферы — беспокойство наблюдалось у 45% пациентов, угнетение настроения — у 29%, снижение уровня самооценки — у 18%. У некоторых детей отмечались галлюцинации [42, 43].

Теории формирования задержки умственного развития и нарушений поведения у детей, страдающих туберозным склерозом. В настоящее время существуют различные теории формирования задержки умственного развития и нарушений поведения у детей с ту-

берозным склерозом. Современные диагностические возможности, достижения в области генетических исследований позволяют определить роль структурных и генетических дефектов в патогенезе развития психоневрологических расстройств в клинической картине заболевания. В то же время исследования, проведенные В. С. Сухоруковым и соавт. (2004) по изучению биоптатов скелетной мышцы у отдельных пациентов с туберозным склерозом, выявили у них признаки митохондриальной недостаточности [44]. Для уточнения зависимости уровня психического развития больных и выраженности митохондриальных нарушений были сопоставлены биохимические и цитохимические показатели со степенью выраженности психических нарушений. Для определения характера и глубины митохондриальной дисфункции при туберозном склерозе у 45 детей проведен цитохимический анализ активности ключевых митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) в лимфоцитах периферической крови. Установлено, что у детей с туберозным склерозом уровень молочной кислоты в крови и соотношение молочной и пировиноградной кислот имели значения несколько выше в группе больных с грубой задержкой психического развития, чем в группе с нормальным уровнем психического развития и легкой степенью задержки развития.

При исследовании перекисного окисления липидов уровень малонового диальдегида и гидроперекисей также был несколько выше в группе с грубой задержкой психического развития. В то же время показатели цитохимических параметров митохондриальных ферментов имели более низкие значения в группе детей с нормальным уровнем психического развития и легкой степенью задержки психического развития, чем в группе детей с туберозным склерозом с грубой задержкой психического развития, но различия оказались статистически недостоверными.

Таким образом, клинические (наличие энцефалопатии), биохимические (гиперлактатацидемия, нарушение процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови), цитохимические (изменение активности ключевых митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови) и морфологические (структурные изменения мышечной ткани и изменение активности митохондриальных ферментов) изменения, выявленные у детей с туберозным склерозом, по многим параметрам совпадают с нарушениями, наблюдаемыми при митохондриальных заболеваниях. Это позволяет предположить, что митохондриальная дисфункция может служить одним из существенных звеньев в патогенезе туберозного склероза. Уточнение патогенетических механизмов туберозного склероза позволяет наметить некоторые патогенетические терапевтические подходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. М 2000; 38.
2. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberos Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 615: 125–128.
3. Kwiatkowski D.J., Reeve M.P., Cheadle J.P., Sampson J.R. Molecular Genetics. In: *Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. Ed. P. Curatolo London, England: Mac Keith Press 2003; 228–263.
4. Bourneville D.M. Sclerose tubereuse des circonvolution cerebrales: Idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81–91.
5. Bourneville D.M., Brissaud E. Encephalite ou sclerose tubereuse des circonvolution cerebrales. *Arch Neurol (Paris)* 1881; 1: 390–412.
6. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: *Tuberous Sclerosis*. Ed. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York—Oxford: Oxford University Press 1999; 47–62.
7. Hunt A. Development, behavior and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37: 41–45.
8. Gomez M.R. Clinical experience at Mayo Clinic. In: *Tuberous sclerosis*. Ed. M. Gomez 1979; 11–26.
9. Joinson C., O'Callaghan F.J., Osborne J.P. et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33: 2: 335–344.
10. Prather P., de Vries P.J. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 9: 666–674.
11. Ess K.C. The neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Semin. Pediat Neurol* 2006; 13: 1: 37–42.
12. Gastaut H., Roger J., Soulaylor R. et al. Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie et sclerose tubereuse de Bourneville. *J Neurol Sci* 1965; 2: 140–160.
13. Connolly M.B., Hendson G., Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 8: 896–908.
14. David W.W., Alan. E.F., Osborne J.P. Morbidi Associated with Tuberous Sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 146–155.
15. Shepherd C.W., Scheithauer B.W., Gomez M.R. et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: A Clinical, Pathological, and Flow Cytometric Study. *Neurosurgery* 1991; 28: 864–868.
16. Inoue Y., Nemoto Y., Murata R. et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain & Development* 1998; 20: 209–221.
17. Torres O.A., Roach E.S., Delgado M.R. et al. Early Diagnosis of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis. *J Child Neurol* 1998; 13: 173–177.
18. Сакович Р.А., Чиж Г.В. Туберозный склероз. *Новости лучевой диагностики* 2002; 1: 74–76.
19. Peng S.S., Lee W.T., Wang Y.H., Huang K.M. Cerebral diffusion tensor images in children with tuberous sclerosis: a preliminary report. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 387–392.
20. Шейдер Е. Психиатрия. Пер. с англ. М: Практика 1998; 485.
21. Soukhorukov V.S., Klembovski A.I., Temin P.A. et al. Mitochondrial insufficiency signs in tuberous sclerosis. TSC International research Symposium, 13–15 September 1996, School of Postgraduate Medicine, University of Bath, UK. 1996; 272: 29301–29308.
22. Soukhorukov V.S., Yuryeva E.A., Pea M. et al. Morphological and biochemical evidence of the energetic metabolism dysfunction in TS. 10-th Int. Symposium On Tuberous Sclerosis. Geteborg (Sweden) 1998; 22: 55–67.
23. Пуговарова А.М. Митохондриальные нарушения и возможности их терапевтической коррекции при туберозном склерозе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 19.
24. Усачева Е.Л. Клинико-нейропсихологическое исследование психосоциальной дезадаптации детей при эпилепсии. М 1998; 35–67.
25. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2001; 4: 33–41.
26. Hant A. A comparison of the Abilities, Health and Behaviour of 23 people with Tuberous Sclerosis at age 5 and as Adults. *J Applied Res Intell Disabil* 1998; 11: 3: 227–238.
27. Kielinen M., Rantala H., Timonen E. et al. Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism* 2004; 8: 1: 49–60.
28. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004; 19: 9: 675–679.
29. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F. et al. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 8–16.
30. Bolton P.F. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis *Ret Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 2: 126–131.
31. Garcia-Peñas J.J. Autism, epilepsy and mitochondrial disease: points of contact. *Rev Neurol* 2008; 46: Suppl 1: S79–85.
32. De Vries P., Humphrey A., McCartney D. et al. TSC Behavior Consensus Panel Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioral problems in Tuberous Sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2005; 14: 4: 183–190.
33. Gillberg I.C., Gillberg C., Ahlsen G. Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 50–56.
34. Hetzler B.E., Griffin J.L. Infantile autism and the temporal lobe of the brain. *J Autism Dev Disord* 1981; 11: 3: 317–330.
35. Reich M., Lenoir P., Malvy J. et al. Bourneville's tuberous sclerosis and autism. *Arch Pediat* 1997; 4: 2: 170–175.
36. Hunt A., Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 190–198.
37. Ulay H.T., Ertugrul A. Neuroimaging findings in autism: a brief review. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20: 2: 164–174.
38. Curatolo P., Porfirio M.C., Manzi B., Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Pediat Neurol* 2004; 8: 6: 327–332.
39. De Vries P., Watson J.P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the end state. *J Intell Disabil Res* 2008; 52: 4: 348–357.
40. Dewinsky O. Cognitive and behaviour effects of antiepileptics drugs. *Epilepsia* 1995; 36: 2: 46–65.
41. Biederman J., Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiat* 1999; 46: 7: 34–38.
42. de Vries P., Humphrey A., McCartney D. et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2005; 14: 4: 183–190.
43. de Vries P.I., Bolton P.F. Development and outcome in Tuberous Sclerosis. In: *Development and outcome in neurogenetic disorders*. Eds. P. Howlin and O. Unwin. Cambridge University Press 2002; 3–9.
44. Сухорукоев В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. М: АТЕС МЕДИКА СОФТ 2004; 80.

Поступила 23.05.11