
Обмен опытом (в помощь практическому врачу)

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Шильяев Р.Р.¹, доктор медицинских наук,
Харитонов Е.В.*¹, кандидат медицинских наук,
Копилова Е.Б.¹, доктор медицинских наук,
Отрошченкова Н.И.¹, кандидат медицинских наук,
Швецова М.В.¹, кандидат медицинских наук,
Кузнецова О.В.², кандидат медицинских наук,
Смирнова Т.Л.³, кандидат медицинских наук,
Русова А.Б.³,
Москвина Л.П.³, кандидат медицинских наук,
Гоголев А.Ю.³

¹ Кафедра детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, г. Иваново, Ф. Энгельса, 8

² Кафедра поликлинической педиатрии ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

³ ГУЗ Ивановской области «Областная детская клиническая больница», 153040, Иваново, Любимова, 1

Ключевые слова: туберозный склероз, дети, клиническое течение

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: 8691xae@mail.ru

Туберозный склероз (ТС) (эпилепсия, болезнь Бурневилля – Прингла) известен с конца XIX в., относится к группе фактоматозов. Это аутосомно-доминантное мультисистемное генетическое заболевание, характеризующееся опухолеподобными поражениями головного мозга, кожи, глазного яблока, сердца, легких и почек, называемыми гамартомами [21]. Частота туберозного склероза составляет 1 : 30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1 : 5800 до 1 : 10 000 [16].

Вероятной причиной опухолеобразования является трансформация ряда клеточных элементов в так называемые PEC-клетки (эпителиоидные мышечные клетки), характерной чертой которых являются нарушения митохондриального аппара-

та [3]. В большинстве случаев заболевание (80%) является следствием мутации de novo. Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью и почти 100%-процентной пенетрантностью. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, показали генетическую гетерогенность заболевания. Развитие ТС определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1 типа – TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2 типа – TSC2, кодирует белок туберин). Мозаицизм ТС встречается тогда, когда только часть клеток организма пациента содержит мутации в генах TSC 1 или TSC2. Пациенты с мозаичным генотипом могут иметь полный спектр симптомов ТС [19].

Shilyaev R.R., Kharitonova E.V., Kopilova E.B., Otroshchenkova N.I., Shvetsova M.V., Kuznetsova O.V., Smirnova T.L., Rusova A.B., Moskvina L.P., Gogolev A.Yu.

TUBEROUS SCLEROSIS: PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE IN CHILDREN OF EARLY AGE

Key words: tuberous sclerosis, children, clinical course.

Мультисистемность поражения при ТС – неотъемлемая часть заболевания, результатом чего становится широкий спектр клинических проявлений [3, 21].

Для ТС обязательным является поражение головного мозга. Наиболее типичны корковые туберы, субэпендимальные узлы и аномалии белого вещества мозга [3, 9, 11]. Своевременное выявление корковых туберов и кальцификатов мозга очень важно для диагностики ТС. Наибольшую значимость в верификации туберов при обследовании больных имеет магнитно-резонансная томография, которая позволяет визуализировать туберы в 95% случаев. Субэпендимальные узелки обычно остаются скрытыми бессимптомными на всем протяжении жизни, но имеют потенциал увеличения в размерах и развиваются в субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому. Эти поражения типичны для головки хвостатого ядра и проявляются симптомами гидроцефалии, что обусловлено обструкцией тока цереброспинальной жидкости через отверстие Монро. В клинической картине наиболее характерны судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон – бодрствование».

Наиболее распространенное проявление ТС в младенчестве или раннем детстве – судороги, которые часто являются манифестным симптомом заболевания. Они могут быть парциальными или генерализованными, а у детей раннего возраста – также атоническими, миоклоническими. Судорожные приступы в возрасте до 1 года и недостаточный медикаментозный контроль над эпилепсией и инфантильными спазмами являются факторами риска умственной отсталости.

Для ТС характерны и проблемы поведенческого и адаптационного характера, особенно аутизм [7]. Аутизм при ТС, как правило, возникает в раннем детском возрасте. Тем не менее, первые признаки этого заболевания нередко фиксируются врачами уже в младенческом возрасте, поскольку возникают на фоне задержки нервно-психического развития. Ранним признаком аутизма у детей первого года жизни является «безразличное отношение к состоянию комфорта». Ребенок равнодушен к родителям, вяло реагирует на голос матери, кормление грудью. Младенец практически никогда не улыбается, апатичен, не проявляет интереса к игрушкам, практически не реагирует на обращенную к нему речь. В дальнейшем коммуникационные проблемы заключаются в первую очередь в трудностях речевого общения. Отмечено, что у многих детей с ТС речь либо отсутствует, либо имеет существенную задержку в развитии. Даже при наличии удовлетворительного запаса слов,

дети обычно мало его используют. Многие фразы при этом строятся грамматически неверно. Диалог с детьми затруднен и нередко он протекает по типу «вопрос – ответ».

Для ТС типичны особые поражения кожи. Пятна гипопигментации на теле и конечностях обычно присутствуют с рождения или проявляются в грудном возрасте. Они лучше видны в ультрафиолетовом свете при использовании лампы Вуда, могут быть разной формы, но классические – заостренные, усеченные с одной стороны или округлые и иногда листовидной формы. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при ТС локализуются преимущественно на туловище и ягодицах. Подобные поражения имеются и на волосистой части головы и ассоциируются с гипопигментацией волос (полиоз – седые пряди, преждевременное поседение). Фиброзные бляшки встречаются у 25% больных с ТС и также являются облигатным признаком заболевания. Фиброзные бляшки имеют бежевый цвет, шероховаты на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Они часто появляются уже на первом году жизни и являются, таким образом, одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу. Ангиофибромы лица – облигатный признак ТС – наблюдаются в 47–90% случаев и появляются, как правило, после 4 лет. Внешне они представляют собой папулы или узлы розового или красного цвета с гладкой, блестящей поверхностью. Ангиофибромы располагаются на лице симметрично, с двух сторон – на щеках и на носу по типу «крыльев бабочки», а также на подбородке [3].

Изменения сердечно-сосудистой системы при ТС проявляются развитием рабдомиом, которые часто служат первым клиническим признаком ТС. Наиболее высокая частота рабдомиомы сердца при ТС наблюдается у новорожденных (у 21 из 23 детей) и детей грудного возраста (у 11 из 33) [2, 15, 17]. Рабдомиомы могут быть в виде одного узла или множественными. Они, как правило, локализуются в желудочках и имеют смешанный интраэкстрамуральный рост [1]. В очень редких случаях рабдомиомы могут локализоваться в предсердиях, исходя из межпредсердной перегородки. Опухоли различаются по своим форме и размерам, которые варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, имеют неправильную форму и всегда четко отделены от окружающих тканей [2, 20]. Ультразвуковое исследование позволяет выявить опухоль сердца еще во время внутриутробного развития плода, начиная с 21 недели гестации [1]. Во всех случаях внутриутробной диагностики опухоли у ново-

рожденного должен быть исключен ТС даже при отсутствии семейного анамнеза [5]. Среди всех случаев рабдомиом сердца в 86% наблюдался ТС [1].

Клинические симптомы рабдомиом у новорожденных различны. При массивных опухолях может наблюдаться внутриутробная смерть плода либо преждевременное рождение ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар, с распространенными отеками и выраженным цианозом [8]. Примерно у 50% новорожденных опухоль может быть выявлена случайно при проведении планового эхокардиографического обследования по поводу ТС. Обычно эти опухоли не нарушают гемодинамику и не имеют выраженного интрамурального роста [1]. Известны случаи диагностики рабдомиомы при обследовании новорожденных по поводу пароксизмальной тахикардии [6]. Имеются сообщения о случаях смерти новорожденных от застойной сердечной недостаточности [3, 7]. Замечено, что опухоли сердца, как правило, быстро увеличиваются во время второй половины беременности, в основном достигают максимальных величин к моменту рождения, а затем постепенно уменьшаются в размерах. Спонтанная регрессия рабдомиом наблюдается у детей младше 6 лет. После 6 лет опухоли обычно не исчезают, однако могут несколько уменьшаться в размере и числе [12]. При ТС часто отмечаются различные нарушения ритма и проводимости, которые могут приводить к внезапной смерти. В периоде новорожденности рабдомиомы сопровождаются нарушениями ритма сердца у 13 из 33 детей, в том числе синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и пароксизмальной тахикардией [1, 21].

Наиболее типичной патологией почек при ТС являются ангиомиолипомы и кисты, которые чаще всего бывают множественными и двусторонними; однако встречаются и единичные кисты и ангиомиолипомы с локализацией только в одной почке. По данным разных авторов, поражение почек при ТС встречается в 47–85% случаев, причем изолированное поражение в дебюте заболевания встречается лишь в 1–2%. Ангиомиолипомы представляют собой доброкачественные образования, состоящие из аномальных сосудов, гладкомышечных клеток и жировой ткани с локально-инвазивным ростом. Кисты почек могут развиваться в любом отделе нефрона, бывают единичными или множественными, часто неотличимыми от кист при поликистозной болезни взрослого типа. Возраст выявления кист различен. Наиболее часто они диагностируются позже 10 лет, однако в ряде случаев поликистоз обнаруживается у детей раннего возраста и даже при ультразвуковом исследовании плода. Первыми клиническими симп-

томами кистоза почек могут быть боль в пояснице или гематурия. Исключением является рано выявленная поликистозная болезнь, которая может дебютировать артериальной гипертензией. Для постановки диагноза кистоза почек достаточно ультразвукового исследования [3].

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта при ТС разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости, печени и прямой кишки [3, 13]. Наиболее типичные нарушения, выявляемые при исследовании ротовой полости, – это узловые опухоли, фибромы или папилломы. Они локализуются главным образом на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также встречаются на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе. Дефекты эмали зубов отмечаются практически у всех больных с ТС. Одним из наиболее типичных нарушений является дефект эмали зубов в виде углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе. При ТС в печени появляются одиночные и множественные гамартомы и ангиомиолипомы, наблюдаемые у 10% больных.

Поражение органов зрения при ТС характеризуется появлением гамартом сетчатки и зрительного нерва, которые выявляются примерно у 50% больных. Основным клиническим симптомом является прогрессирующее снижение зрения [18].

Изменения органов дыхания при ТС у детей раннего возраста встречаются очень редко. Легкие вовлекаются в патологический процесс обычно после 30 лет. Наиболее типичным поражением легких являются кисты [10]. На рентгенограмме грудной клетки выявляется усиленный рисунок легочной паренхимы и картина «сотовых» легких [10].

Летальность пациентов с ТС высока – 20% больных умирает до 30 лет. Причины смерти зависят от возраста: в младенчестве преобладают сердечно-сосудистые осложнения, во II декаде жизни – опухоли мозга, а почечные нарушения чаще приводят к смерти в IV–V декадах. Летальный исход, связанный с эпилептическим синдромом, во всех возрастных группах жизни встречается с равной частотой.

Несмотря на то что распространенность ТС среди детского населения в России сопоставима с частотой таких хорошо известных практикующим врачам заболеваний, как муковисцидоз (1 : 9000), фенилкетонурия (1 : 7200), врожденная дисфункция коры надпочечников (1 : 12 000), болезнь Бурневилля – Прингла в сознании большинства детских врачей относится к казуистически редкой. Кроме того, выраженный клинический полимор-

физм заболевания с вовлечением в патологический процесс сразу нескольких органов и систем (центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, органов зрения, почек и др.) делает ТС предметом профессионального интереса не только педиатров, но и специалистов различного профиля (кардиологов, неврологов, окулистов, нефрологов и т.д.).

Иллюстрацией к вышесказанному являются клинические наблюдения трех пациентов с ТС, находившихся на лечении в кардиопульмонологическом отделении ГУЗ Ивановской области «Областная детская клиническая больница» (ОДКБ) в 2008–2009 гг., одно из которых мы приводим в качестве примера.

Анна, 1 год 4 месяцев, родилась от первой беременности, во время которой мать перенесла сифилис, по поводу чего была пролечена. В 32 недели беременности при ультразвуковом исследовании у плода была выявлена опухоль сердца. Роды произошли в 38–39 недель с помощью вакуум-экстракции. Вес ребенка при рождении – 3350 г, длина – 49 см. Оценка по шкале Апгар – 6–7 баллов. В периоде новорожденности девочка находилась на лечении в стационаре с диагнозом: «Опухоль сердца (рабдомиома). Суправентрикулярная экстрасистолия. Недостаточность кровообращения I степени. Перинатальное поражение ЦНС, синдром угнетения. Конъюгационная желтуха I степени. Внутриутробная инфекция?» Тяжесть состояния в периоде новорожденности была обусловлена неврологической симптоматикой и патологией сердца.

Впервые в ОДКБ девочка поступила в возрасте 1 месяца для уточнения диагноза заболевания. При поступлении мама ребенка жалоб не предъявляет. Вес девочки при поступлении – 3670 г (3-й «коридор»), рост – 51 см (3-й «коридор»). Крик тихий. Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, мраморным рисунком. Толщина подкожно-жирового слоя, тургор тканей равномерно снижены. Выявляются стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм глаз, деформация ушного завитка, крыловидные кожные складки на шее. Аускультативно дыхание пуэрильное. Границы относительной сердечной тупости смещены влево до передней аксиллярной линии. Тоны сердца приглушены, с частотой сердечных сокращений 140 ударов в 1 минуту. Выслушиваются редкие (до 5 в минуту) экстрасистолы и тихий, короткий систолический шум дующего тембра вдоль левого края грудины, без проведения. Печень пальпируется на 2 см из-под правого края реберной дуги. При осмотре неврологом отмечена брахицефалия, дискрания, асимметрия глазных щелей ($D > S$), плавающие движения глазных яблок. Выявлено повышение мышечного тонуса ног по пирамидному типу, сильные сухожильные рефлексy ($D > S$), клonusy стоп, отсутствие установочного рефлексa на голову.

Электрокардиографическое исследование сердца выявило признаки гипертрофии правых отделов сердца с явлениями перегрузки, диффузные изменения в ми-

окарде и редкие суправентрикулярные экстрасистолы. При эхокардиографическом обследовании в полостях обоих желудочков и правом предсердии обнаружены множественные полипообразные опухоли сердца размерами: в левом желудочке (ЛЖ) – 19×12 мм, в правом желудочке (ПЖ) – 14×10 , 9×10 и 12×14 мм, в правом предсердии (ПП) – 9×10 и 7×10 мм. Выявлено расширение правых отделов сердца и межпредсердное сообщение небольших размеров (диаметром 5 мм). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечено усиление и обогащение легочного рисунка за счет гипervолемии малого круга кровообращения, расширение сердца в поперечнике влево и увеличение кардиоторакального индекса до 0,69. При ультразвуковом исследовании паренхиматозных органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. При осмотре окулистом глазные среды были прозрачными, диски зрительных нервов розовыми, четкими; изменений сосудистой сети не обнаружено. Отклонений в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не обнаружено. Установлено значительное повышение уровня маркера опухолевого роста в крови (альфафетопротеина) до 364,5 ед/мл (при норме до 10 ед/мл).

В 2,5 месяца при повторном поступлении ребенка в ОДКБ выполнена компьютерная томография головного мозга, которая верифицировала внутреннюю гидроцефалию; расширение подбололочного пространства заднего отдела мозжечка до $1 \times 0,7 \times 2,8$ см, лобных областей – до 4 см, межполушарной цистерны – до 4 см, а также множественные мелкие участки повышенной и пониженной плотности в коре полушарий большого мозга, более выраженные в лобных долях. При рентгенологическом исследовании костей правой кисти выявлены единичные просветления (костные кисты) в метаэпифизах основных фаланг пальцев.

В возрасте 6 месяцев отмечена манифестация судорожного синдрома в виде «кивков» и «замираний». В 7 месяцев появились генерализованные тонико-клонические судороги.

В 1 год 4 месяца девочка поступает на контрольное обследование и лечение в ОДКБ. При осмотре состояние ребенка расценено как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена неврологической симптоматикой. Вес при поступлении – 8050 г (1-й «коридор»), рост – 73 см (2-й «коридор»). Выявлена значительная задержка моторного развития: не держит голову, не переворачивается, не сидит, отсутствует опора на ноги. Диагностирована диффузная мышечная гипотония. Эмоциональная сфера резко обеднена. Звуки и слова не произносит. Взгляд фиксирует на короткое время. Ежедневно (1–2 раза в сутки) отмечаются клонико-тонические судороги, кратковременные, самостоятельно проходящие. Кожные покровы бледные. Аускультативно дыхание пуэрильное, с частотой дыхания 32 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 114 в 1 минуту. Выслушивался короткий систолический шум вдоль левого края грудины. Паренхиматозные органы при пальпации не увеличены.

При ЭКГ-исследовании выявлены признаки гипертрофии левого желудочка и правых отделов сердца, диффузные изменения в миокарде. Сонография сердца (рис.) выявила умеренное расширение правых отделов, вторичный дефект межпредсердной перегородки, множественные опухолевидные образования ПЖ, ЛЖ и ПП. При эхоэнцефалоскопическом исследовании головного мозга обнаружено повышение пульсации М-эхосигнала, расширение боковых желудочков до 10 мм. Электроэнцефалография зарегистрировала признаки выраженной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга. Зафиксированы эпилептиформная активность (асинхронная, медленноволновая, грубее во время фотостимуляции), признаки дисфункции подкорково-стволовых структур. Окулистом выявлена венозная ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз.

Анализ данных анамнеза, клинического и дополнительных исследований позволил установить диагноз ТС, который был подтвержден в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Диагностика этого заболевания обычно основывается на клинических и инструментально-рентгенологических признаках. В 1998 г. были приняты диагностические критерии ТС [1, 20].

Несомненный диагноз ТС предполагает наличие двух первичных признаков или одного первичного признака и двух вторичных, возможный диагноз – одного первичного и одного вторичного признака, предположительный диагноз – одного первичного или двух (и более) вторичных признаков (табл.).

Таким образом, диагноз ТС у данной больной является несомненным, так как имеются два первичных (множественные рабдомиомы сердца и корковые туберы) и один вторичный признак (костные кисты).

Молекулярно-генетический тест обычно не является необходимым для установления диагноза. Он может помочь тем пациентам, у которых диагноз ТС сомнителен. Но пока нет стопроцентно надежного метода выявления мутаций, и отрицательный результат теста не исключает наличия заболевания у пациента [23]. Единственным методом пренатальной диагностики ТС в настоящее время является эхокардиография плода, направленная на выявление рабдомиомы сердца.

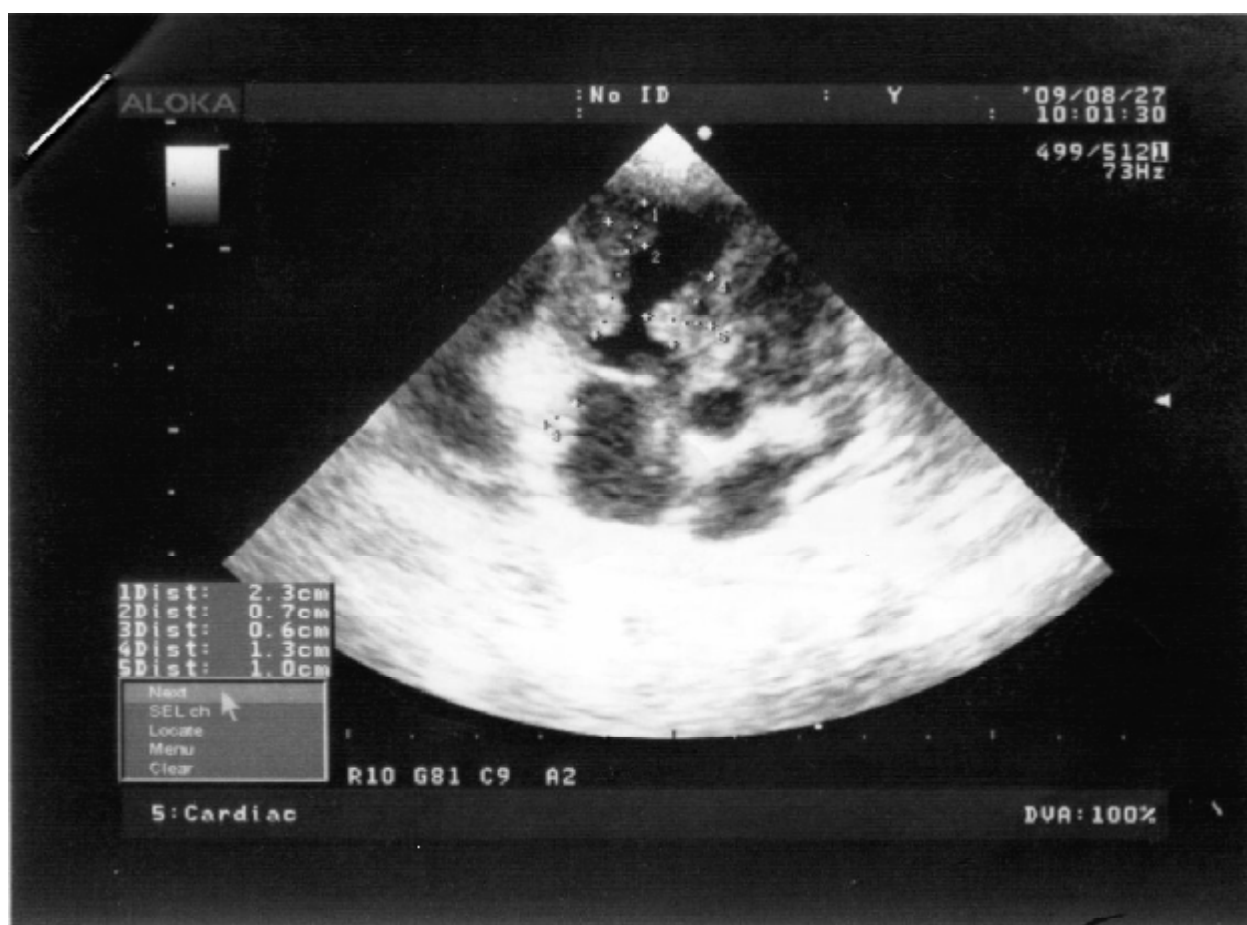


Рис. Данные сонографии сердца

Таблица. Диагностические критерии туберозного склероза

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу Нетравматические околоногтевые фибромы Гипопигментные пятна (больше трех) Участок «шагреневой кожи» Множественные гамартомы сетчатки Корковые туберы Субэпендимальные узлы Гигантоклеточная астроцитома Рабдомиомы сердца множественные или одиночные Лимфангиомиоматоз легких Множественные ангиомиолипомы почек	Многочисленные углубления в эмали зубов Гамартоматозные ректальные полипы* Костные кисты** Миграционные тракты в белом веществе головного мозга Фибромы десен Гамартомы внутренних органов Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза Гипопигментные пятна «конфетти» на коже Множественные кисты почек*

Примечания.

* Требуется гистологическое подтверждение.

**Достаточно рентгенологического подтверждения.

В стационаре девочка получала препараты противосудорожного (карбамазепин), вазоактивного (циннаризин), нейротрофического (L-карнитин) действия, а также активаторы нейрометаболизма (перитиол).

Следует отметить, что в настоящее время не существует этиологического и патогенетического лечения ТС. Медикаментозная коррекция интеллектуальных нарушений при ТС не разработана. Распространенное в обычной практике назначение детям с ТС ноотропных препаратов и психостимуляторов обосновано недостаточно, так как

отсутствуют объективные исследования, посвященные оценке эффективности этих препаратов у таких детей. В настоящее время лечение больного сводится к назначению противосудорожной терапии, которая не улучшает, а в определенном проценте случаев значительно ухудшает поведение и познавательные функции у детей с ТС. Хирургическое вмешательство показано лишь в случае быстрого роста опухоли, вызывающего нарушение функции органа. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых путей коррекции высших психических функций у таких детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Белозеров Ю. М. Детская кардиология. — М. : МЕД-пресс-информ, 2004. — 600 с.
- Кардиология и ревматология детского возраста : практ. рук-во по детским болезням / под ред. В. Ф. Коколиной, А. Г. Румянцев. — М. : ИД «Мед-практика-М», 2004. — 744 с.
- Туберозный склероз / М. Ю. Дорофеева [и др.] // Леч. врач. — 2005. — № 8.
- Apparent Renal Cell Carcinomas in Tuberous Sclerosis Are Heterogeneous / M. Pea [et al.] // The American Journal of Surgical Pathology. — 1998. — Vol. 22, № 2. — P. 180–187.
- Bourneville tuberous sclerosis manifested by prenatal finding of intracardiac tumors / R. Destuynder [et al.] // Pediatrie. — 1992. — Vol. 47, № 4. — P. 279–284.
- Cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. A report of five cases and review of the literature / M. Bosio [et al.] // Minerva Pediatr. — 1992. — Vol. 44, № 6. — P. 305–311.
- Cardiac rhabdomyoma of a neonate: an autopsy case report / A. M. Sadi [et al.] // Acta Paediatr. Jpn. — 1996. — Vol. 38, № 4. — P. 361–364.
- Cardiac tumors in intrauterine life / A. M. Groves [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1992. — Vol. 67, № 10. — P. 1189–1192.
- CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis / Y. Inoue [et al.] // Brain & Development. — 1998. — Vol. 20. — P. 209–221.
- Curatolo P., Seri S. Seizures. // Nuberous Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes / ed. P. Curatolo. — London : Mac Keith Press, 2003. — P. 46–77.
- Curatolo P., Verdecchia M. Neurological manifestations // Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. — London : Mac Keith Press, 2003. — P. 26–45.
- Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex / F. J. J. DiMario [et al.] // Clin. Pediatr. — 1996. — Vol. 35. — P. 615–619.
- Gomez M. R. Liver, Digestive Tract, Spleen, Arteries, Thymus and Lymphatics / ed. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. — New York ; Oxford : Oxford University Press, 1999. — P. 228–239.

14. Guertin D. A., Sabatini D. M. An expanding role for mTOR in cancer // *Trends Mol. Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 353–361.
15. Jozwiak S. Cardiac and Vascular Involvement // *Tuberous Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes* / ed. P. Curatolo. – London : Mac Keith Press, 2003. – P. 26–45.
16. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1991. – Vol. 615. – P. 125–128.
17. Rhabdomyomas as a first manifestation of childhood tuberous sclerosis / K. Kadar [et al.] // *Orv. Hetil.* – 1998. – Vol. 139. – P. 2013–2015.
18. Robertson D. M. Ophthalmic findings // *Tuberous Sclerosis* / ed. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York ; Oxford : Oxford University Press, 1999. – P. 147–159.
19. Sampson J. R. The TSC2 Gene and Tuberin. In: *Tuberous Sclerosis*. Kwiatkowski D.J. The TSC1 Gene: Identification, mutations and Mosaicism // *Tuberous Sclerosis* / ed. M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York ; Oxford : Oxford University Press 1999. – P. 275–287.
20. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma / A. Nir [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76, № 5. – P. 419–421.
21. Tuberous Sclerosis Complex and Wolff-Parkinson-White syndrome / F. J. K. O'Callaghan [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1998. – Vol. 78. – P. 159–162.
22. Tuberous Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes / ed. P. Curatolo. – London : Mac Keith Press, 2003.
23. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E. S. Roach [et al.] // *Journal of Child Neurology.* – 1999. – Vol. 14. – P. 401–407.
24. Yates J. R. W. Tuberous Sclerosis // *Management of Genetic Syndromes* / ed. S. B. Cassidy, J. E. Allanson. – Hoboken ; New Jersey : John Wiley & Sons, 2005.

Поступила 21.12.2009 г.