

УДК 616.831-004.4-053.2

## **ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ (БОЛЕЗНЬ БУРНЕВИЛЛА–ПРИНГЛА) У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ НЕОНАТОЛОГА**

**Адельмурзина А.И., Викторов В.В.**

*ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет», г. Уфа*

**Аннотация.** В данной статье представлен клинический случай болезни Бурневилла–Прингла (туберозного склероза) у недоношенного новорожденного. Описан диагностический поиск заболевания. Рабдомиомы сердца обнаруженные перинатально являются одним из самых ранних диагностических маркеров данного заболевания. У недоношенного новорожденного проанализирован перинатальный анамнез, рабдомиомы были выявлены на 35 недели беременности. После рождения ребенка обследовали в кардиологическом центре города Уфы, где было проведено комплексное обследование. По результатам эхокардиографии обнаружены множественные рабдомиомы. По результатам обследования оперативное лечение сердца не было показано, рекомендовано динамическое наблюдение. Результаты компьютерной томографии головного мозга показали объемные перивентрикулярные узловатые образования с двух сторон. После проведения генетического теста, диагноз туберозный склероз у ребенка подтвердился. При анализе материнских факторов: наличие сахарного диабета 1 типа в анамнезе, что может быть фактором риска по развитию данного заболевания. Также у новорожденного выявлен повышенный уровень тиреотропного гормона при скрининге на врожденный гипотиреоз, что может также быть результатом повреждения органов эндокринной системы головного мозга (гипоталамуса, гипофиза). Таким образом, туберозный склероз является редким генетически детерминированным, орфанным заболеванием для наблюдений за пациентами с таким диагнозом, необходимо продолжить работу над единым реестром орфанных заболеваний, для регистрации пациентов с редкими заболеваниями, и дальнейшего наблюдения и лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Бурневилла–Прингла, туберозный склероз, недоношенный новорожденный, клинический случай, рабдомиомы

## **TUBEROUS SCLEROSIS (BOURNEVILLE-PRINGLE DISEASE) IN A PREMATURE NEWBORN: A CLINICAL CASE FROM THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST**

**Adelmurzina A.I., Viktorov V.V.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University", Ufa*

**Annotation.** This article presents a clinical case of Bourneville-Pringle disease (tuberous sclerosis) in a premature newborn. A diagnostic search for the disease is described. Cardiac rhabdomyomas detected perinatally are one of the earliest diagnostic markers of this disease. In a premature newborn whose perinatal history was analyzed, rhabdomyomas were identified at 35 weeks of gestation. After birth, the child was examined at the cardiology center of the city of Ufa, where a comprehensive study was carried out. Echocardiography results revealed multiple rhabdomyomas. According to the results of surgical treatment, the heart was not detected; dynamic observation is preferable. The results of computed tomography of the brain revealed extensive volumetric periventricular nodes on both sides. After a genetic test, the diagnosis of tuberous sclerosis in the child was confirmed. When analyzing the presence of maternal factors: a history of type 1 diabetes mellitus, which may be a prerequisite for the development of this disease. Also, the newborn was found to have an increased level of thyroid-stimulating hormone during screening for congenital hypothyroidism, which may also be a consequence of damage to the organs of the endocrine system of the brain (hypothalamus, pituitary gland). Thus, tuberous sclerosis is a rare genetically determined orphan disease. For the conclusion of patients with such a diagnosis, it is necessary to continue work on a unified registry of orphan diseases to register patients with rare diseases, further observation and treatment of such patients.

**Key words:** Bourneville-Pringle disease, tuberous sclerosis, premature newborn, clinical case, rhabdomyomas

**Введение.** Туберозный склероз (болезнь Бурневилла-Прингла) - редкое генетически-детерминированное полисистемное заболевание, поражающее кожу, нервную систему, сердце, органы зрения, почки, печень, легкие, и другие органы и системы. Заболевание имеет прогрессирующее течение и приводит к необратимым морфологическим изменениям в различных органах и системах за счет формирования множественных доброкачественных опухолей (гамартом). Гамартомы- опухоли из незрелой эмбриональной ткани, задержавшиеся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями. У новорожденных чаще всего поражается сердце и головной мозг. Частота туберозного склероза среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, наследуется по аутосомно-доминантному типу [1, 2, 3].

В основе патогенеза болезни лежит мутация генов TSC1 (кодирует белок гамартин) или TSC2 (кодирует белок туберин), которые в норме являются генами супрессорами опухолевого роста, с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активации фермента mTOR (mammalian Target of Rapamycin Complex), что вызывает последующий рост доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. При поражении головного мозга встречаются кортикальные туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, в почках могут быть ангиомиолипомы, в сердце – кардиальные рабдомиомы, в легких – лимфангиолейомиоматоз, в коже – ангиофибромы [3,4,5].

Критериями диагностики ТС является наличие больших и малых критериев для установления диагноза. При манифестной форме достаточно выявления дефекта гена TSC1 или TSC2, однако 10-25% пациентов не имеют мутаций в данных генах, таким пациентам диагноз может быть выставлен клинически, при наличии двух больших критериев или одного большого и двух и более малых критериев, или одного большого и одного малого критериев, или двух и более малых критериев.

К большим критериям относятся: ангиофибромы лица (не менее трех) или фиброзные бляшки на лбу; гипопигментные пятна (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре); нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух); участок «шагреновой кожи»; множественные гамартомы сетчатки; корковые дисплазии (не менее трех): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; субэпендимальные узлы (не менее двух); субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиомы сердца множественные или одиночные; лимфангиолейомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек (не менее двух).

К малым критериям относят многочисленные углубления в эмали зубов (не менее трех); фибромы в полости рта (не менее двух); гамартомы внутренних органов;

ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна «конфетти» на коже; множественные кисты почек [5,6,7].

В 2018 году в США были пересмотрены и добавлены новые международные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза (ТС), в котором было отмечено, что некоторые пациенты с мутациями в гене TSC1 или TSC2 могут быть генетически мозаичными и мутации в генах отличаются варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Это может быть свидетельством различной степени тяжести течения данного заболевания и большой вариабельности клинических проявлений [8,9].

Также, важно понимать, что возраст манифестации данного заболевания различен, что может затруднять своевременную диагностику [10].

Рабдомиомы сочетается с туберозным склерозом в 50-86% случаев, и являются одним из самых ранних диагностических маркеров данного заболевания, что особо важно для врачей перинатальной диагностики [11]. В клинических рекомендациях наблюдение пациентов с рабдомиомами рекомендуется повторять ЭХОКГ, каждые 1 – 3 года, пока не будет достигнута регрессия рабдомиом [12,13].

В дальнейшем могут быть проявления неврологических дефицитов, психических отклонений, до 68% пациентов имеют эпилепсию, включая инфантильные спазмы, которые тяжело поддаются лекарственной терапии [14]. Согласно литературным данным, дети с диагнозом ТС имеют намного чаще нарушение поведения, агрессивное поведения, расстройства акустического спектра, умственную отсталость, трудности в обучении, такие дети должны регулярно наблюдаться у психиатра, невролога, психолога [15].

Кожные проявления при туберозном склерозе встречаются почти у 100% больных, чаще ангиофибромы лица появляются в возрасте 3-7 лет, иногда с рождения. Самым ранним кожным проявлением ТС у младенцев могут быть гипопигментированные пятна, которые выявляются в 30% случаев, к пубертату выявляемость достигает 92-98%. Другие кожные проявления ТС (суб- и периунгвальные ангиофибромы Кенена, фиброзные бляшки, «шагреньевые» пятна, «кофейные пятна») выявляются у пациентов в основном в пубертатном возрасте [16,17].

В основном применяется симптоматическое лечение туберозного склероза, по показаниям могут быть применены хирургические методы лечения. В последнее время, проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, которые привели к одобрению использования ингибиторов mTOR (рапамицин/сиролимус и эверолимус) для лечения ангиомиолипомы почек, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом головного мозга, рефрактерной эпилепсии и лимфангиолейомиоматоза легких. Было показано, что

ингибиторы mTOR уменьшают размер поражений почек и головного мозга, а также улучшают функцию легких при ТС. Данные препараты также могут снижать частоту эпилептических приступов, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить полные показания к терапевтическому лечению [18, 19, 20].

Поскольку туберозный склероз относят к орфанным заболеваниям, то представление клинического случая данного заболевания может вызывать интерес у врачей перинатальной диагностики, врачей амбулаторного звена, так и стационарных врачей, работающих в педиатрии.

Целью работы было представить клинический случай туберозного склероза у недоношенного новорожденного.

### **Материалы и методы исследования.**

Проведен ретроспективный анализ медицинской карты недоношенного новорожденного, родившегося в родильном отделении ГБУЗ РБ ГKB Демского района города Уфы, имеющего два больших критерия туберозного склероза: множественные рабдомиомы сердца и узловые перивентрикулярные образования головного мозга.

**Клинический случай.** Ребенок родился от матери, 26 лет, от второй беременности, первых родов на 35 неделе, путем операции кесарево сечение. Родился мальчик с весом 2860 гр, ростом 48 см, окружность головы 34 см, окружность груди 31см, по физическим данным ребенок соответствовал сроку гестации 35 недель. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составляла 5 баллов, на 5 минуте 7 баллов. Состояние при рождении тяжелое, за счет морфофункциональной незрелости и дыхательных нарушений, ребенок в возрасте 30 мин от рождения транспортирован в палату интенсивной терапии в транспортном кувете Авиатор, на неинвазивной искусственной вентиляции легких в режиме СРАР: FiO<sub>2</sub> 30 %, MAP 5 см. водн. ст. Был выставлен предварительный диагноз: Респираторный дистресс-синдром у новорожденного, дыхательная недостаточность II степени, другие случаи недоношенности, гестационный возраст 34-35 недель. Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом. Средняя и умеренная асфиксия при рождении. Перинатальный контакт с COVID-19, риск реализации внутриутробной инфекции.

Заболевания матери: сахарный диабет 1 типа, целевой уровень глюкозы HbA<sub>1c</sub> <6,0%, ожирение 1 степени, миопия слабой степени, диабетическая ангиопатия сетчатки, диабетическая полинейропатия. Перенесенные инфекции в период беременности: новая коронавирусная инфекция. Отец ребенка не обследован, со слов здоров, 27 лет.

На учет по беременности женщина встала на пятой неделе беременности. Во время беременности перенесла коронавирусную инфекцию: COVID-19, вирус не идентифицирован, среднетяжелое течение, внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, дыхательная

недостаточность. В третьем триместре наблюдалась хроническая фетоплацентарная недостаточность с гемодинамическими нарушениями 1Б степени, субкомпенсированная гипоксия плода. Во время беременности, проводилось ультразвуковые исследования плода, на третьем скрининге на 32 неделе беременности обнаружен гиперэхогенный локус левого желудочка сердца, и рекомендована консультация в Республиканском Медико-Генетическом центре.

После рождения ребенка в родильном отделении установлен пупочный катетер, с первых суток начата инфузионная терапия, оксигенотерапия, проводился мониторинг жизненно-важных функций. В условиях родильного дома проведено обследование сердца ЭХОКГ: обнаружены множественные объемные образования сердца, предположительно рабдомиомы (с максимальным размером 3\*2 см в правом желудочке) с обструкцией в верхней трети левого желудочка и с средней трети правого желудочка, открытый аортальный проток (ОАП) - 1,5мм, межпредсердное сообщение- 3мм, полость правого желудочка расширена. Умеренная легочная гипертензия, систолическое давление в правом желудочке 45 мм.рт.ст, фракция выброса 70%. На пятые сутки жизни состояние ребенка стабилизировалось, дыхательная недостаточность была купирована, ребенок обходился без дополнительной дотации кислорода. Пациент был консультирован детским кардиохирургом, и в дальнейшем был рекомендован перевод пациента и обследование в условиях ГБУЗ «Республиканского кардиологического центра», для проведения экспертного ЭХОКГ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца, магистральных сосудов и КТ головного мозга.

Комплексное обследование ребенок проходил в детском кардиохирургическом отделении №1. В отделении было проведено полное клиническое обследование пациента: лабораторные (общеклинические и биохимические исследования крови, иммуноферментный анализ на инфекции, коагулограмма, определение группы крови и резус фактора) и инструментальные методы диагностики (эхокардиография - ЭХОКГ, ЭКГ, холтеровское мониторирование сердечного ритма, спиральная компьютерная томография сердца с ЭКГ-синхронизацией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нейросонография, компьютерная томография головного мозга). Оценены анамнез матери, особенности течения беременности, перинатальный и постнатальный периоды. Ребенок был проконсультирован специалистами - кардиохирургом, офтальмологом, неврологом, генетиком.

При переводе ребенка из родильного дома на пятые сутки жизни в кардиохирургическое отделение состояние при поступлении оценивалось, как стабильно тяжелое. При перкуссии границы относительной сердечной тупости незначительно расширены: верхняя - 2 межреберье; правая - на 1 см кнаружи от правого края грудины, левая

– по среднеключичной линии, тоны сердца значительно приглушены, что вызывало опасения по поводу возможной сердечной недостаточности у ребенка. Сердечный ритм и артериальное давление ребенка было стабильное, соответствовало возрастной норме, гемодинамических нарушений у пациента при поступлении не наблюдалось.

В анализах лабораторных исследований никаких существенных отклонений в результатах анализов выявлено не было. Общий клинический анализ крови - без патологических изменений, биохимические показатели соответствует норме, коагулограмма без патологии, ИФА на инфекции (гепатит, ВИЧ, сифилис) – отрицательно. Скрининг на наследственные заболевания взят на 16 сутки жизни, был получен повышенный результат уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 7,46 мЕД/л (при норме до 5 мЕД/л), при повторном анализе уровень ТТГ был также повышен до 12,29 мЕД/л. Ребенок консультирован эндокринологом и был выставлен диагноз транзиторная форма гипотиреоза, не исключается врожденный гипотиреоз, назначено дальнейшее обследование.

При проведении ЭХОКГ, было обнаружено, что камеры сердца расширены, больше справа, в правом желудочке локализуется гиперэхогенное образование размером 3,3\*1,6\*2,0 см, занимающее всю трабекулярную часть, в выходном тракте левого желудочка со стороны передней створки митрального клапана образование размером 0,45\*0,47см, в боковой стенке левого желудочка образование размером 0,4\*0,25см, в проекции мембранозной части межпредсердной перегородки гипоэхогенное образование размерами 0,3\*0,3см, в межжелудочковой перегородке в средней трети гипоэхогенное образование размером 0,4\*0,4см. Таким образом, были обнаружены множественные объемные образования сердца (наиболее крупное в правом желудочке), при этом сократительная функция сердца не страдала.

На ЭКГ отмечался синусовый ритм, ЧСС 176 уд/мин, признаки гипертрофия левого желудочка. Нарушение процессов реполяризации по верхушечной, боковой области левого желудочка.

При проведении холтеровского мониторирования сердечного ритма, регистрировался синусовый ритм с ЧСС 105-200 уд/мин, эктопическая активность была представлена редкими одиночными суправентрикулярными экстрасистолами и редкими одиночными мономорфными желудочковыми экстрасистолами. Сегмент ST без патологически значимого смещения за весь период наблюдения. Так, как смещение сегмента ST ниже изолинии косвенно указывает на ишемию миокарда.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца с ЭКГ-синхронизацией позволила более детально удалось оценить размеры и локализацию образований в сердце. В полости правого желудочка, в апикальной части, занимая 2/3 объема желудочка, определялось

объемное образование размерами 29,5x20x24мм с четкими и ровными контурами; выходной отдел правого желудочка без признаков обструкции. В выходном отделе левого желудочка проецируется на переднюю створку митрального клапана узловое образование 4,2x3,8x5,2 мм, с сужением просвета до 40-50%. В апикальной части левого желудочка, в основании передней папиллярной мышцы узловое образование размерами 3,3x3,2x2,9 мм. Были подтверждены объемные образования правого желудочка и левого желудочка, восходящего отдела левого желудочка.

Далее проведено комплексное УЗИ органов брюшной полости: значимой патологии не выявлено. На нейросонографии головного мозга эхогенность значительно повышена в перивентрикулярной зоне. Очаговых изменений паренхимы не определялось.

По результатам КТ головного мозга выявлено, что боковые желудочки асимметричны. Перивентрикулярно у переднего рога справа и у тел боковых желудочков с двух сторон определяются узловые уплотнения до 10 мм, плотностью на уровне передних рогов 1,8 мм, на уровне тел 5,5 мм, контуры нечеткие. Были обнаружены перивентрикулярные узловые образования с двух сторон, с асимметрией боковых желудочков.

Пациент осмотрен неврологом, предположительный диагноз - туберозный склероз? Гипоксически- ишемическое поражение ЦНС, синдром тонусных нарушений. Рекомендована консультация нейрогенетика в плановом порядке.

При осмотре офтальмологом- данных за патологию не выявлено.

В отделении была проведена терапия диуретическими препаратами (фуросемид, спиронолактон), антибактериальная терапия (цефуроксим), инфузионная терапия (декстроза, препараты калия и магния).

Также был проведен осмотр совместно с заведующим кардиохирургического отделения и было принято решение не проводить оперативного лечения до 2-летнего возраста, рекомендовано дальнейшее наблюдение в динамике.

Консультация нейрогенетика ГБУЗ РМГЦ г.Уфа была проведена после выписки пациента, где с учетом двух главных признаков: множественные рабдомиомы сердца и узловые перивентрикулярные образования головного мозга, диагноз туберозного склероза был высоковероятен. При осмотре ребенка кожных проявлений, описанных при туберозном склерозе, не было выявлено. Проведен забор крови для ДНК диагностики туберозного склероза, анализ направлен в МГНЦ г. Москва.

В проспективном наблюдении за состоянием здоровья ребенком рабдомиомы сердца, узловые перивентрикулярные образования головного мозга сохранялись. Болезнь Бурневилла–Прингла была подтверждена генетическим тестом. По электроэнцефалографии,

проведенной амбулаторно, эпилептиформная активность не была зарегистрирована. Ребенок далее наблюдается у педиатра, невролога, кардиолога по месту жительства.

**Обсуждение.** Таким образом, анализируя клиническое течение туберозного склероза у пациента, можно сделать вывод об относительно легком течении заболевания в данном клиническом случае. У пациента на момент рождения и на первом году жизни не наблюдалось сердечно-сосудистых нарушений, сердечной недостаточности, не было выявлено нарушений со стороны нервной системы.

В описанном клиническом случае рабдомиомы были выявлены в антенатальный период врачом ультразвуковой диагностики. И в дальнейшем ребенок наблюдался как пациент из группы риска по развитию туберозного склероза (болезни Бурневилла–Прингла), тактика диагностического поиска представлена в данном клиническом случае, было проведено комплексное обследование для выявления гамартом в других органах и системах, диагноз затем подтвердился генетическим исследованием. Хирургическое лечение и резекция рабдомиом в данном клиническом случае не понадобилась, в большинстве случаев рабдомиомы спонтанно регрессируют в младенческом возрасте.

Родителей таких пациентов следует осведомлять о возможности развития эпилептических припадков в младенчестве. Учитывая перивентрикулярные образования головного мозга, согласно клиническим рекомендациям, наблюдение в динамике следует отдать предпочтение в проведении нейросонографии у младенцев (пока роднички открыты), у более старших детей рекомендуется выполнять МРТ, так как КТ может давать повышенную радиационную нагрузку, что повышает риск развития опухолей у детей с туберозным склерозом.

Согласно анализу литературы, отягощенный анамнез матери по сахарному диабету может быть фактором риска развития патологии у новорожденного [17].

Нарушение тиреоидной функции у данного ребенка (повышенный уровень тиреотропного гормона), по нашему мнению, может являться нарушением функции гипоталамо-гипофизарно- тиреоидной системы в результате поражения головного мозга при туберозном склерозе.

**Заключение.** Клинический случай, представленный в данной работе, демонстрирует важность ранней диагностики и своевременного начала лечения ТС у детей, особенно при наличии множественных рабдомиом сердца, которые позволят улучшить прогноз и снизить риск развития осложнений. Антенатальное или постнатальное выявление рабдомиом сердца должно быть маркером для дальнейшего диагностического поиска ТС у детей. У детей из группы риска по развитию ТС должен быть проведен качественный диагностический поиск,



проведение комплексного эхокардиографического исследования, нейросонография, ультразвуковое исследование внутренних органов, почек, глаз. Обнаружение нескольких перивентрикулярных узлов в головном мозге и рабдомиом сердца являются высокоспецифичными признаками туберозного склероза.

Поскольку болезнь Бурневилла – Прингла является редким генетически детерминированным, орфанным заболеванием с разнообразным клиническим течением, то следует продолжать работу над единым реестром учета пациентов с данным диагнозом. В настоящее время не существует стандартного подхода к лечению туберозного склероза. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования методов лечения. Представленные результаты подтверждают актуальность проблемы туберозного склероза и необходимость дальнейшего изучения данного заболевания.

### **Список литературы**

1. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 114. С.58-74.
2. Седова Т. Г., Елькин В. Д., Коберник М. Ю., Жукова А. А., Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения) // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 1. С. 136-144. – DOI 10.17116/klinderma202120011136.
3. Черданцева С. Ю., Черданцева Ю. Е., Канайлова О. П., Свищева М. Е., Туберозный склероз у детей в практике врача ультразвуковой диагностики: обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями // Радиология - практика. 2022. № 2(92). С. 49-64. – DOI 10.52560/2713-0118-2022-2-49-64.
4. Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Артамонова С.Ю., Мунхалова Я.А., Павлова П.В., Сергеева А.Н. Клинический случай туберозного склероза у новорожденного // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2022. № 4. С.5-12. DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.013
5. Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении туберозного склероза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 5. С.222-230. DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-5-222-230.
6. Грамматикова О.А., Лютая Е.Д., Веровская Т.А. Пренатальная диагностика рабдомиом сердца плода, тактика и прогноз // Пренатальная диагностика. 2016. № 4. С.306-312.

7. Михайлова У.В., Болгова И.В., Кондратьева Е.А., Ровда Ю.И., Абрамова Л. В., Гуменная Е.Ю., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева В.Г., Мозес К.Б., Центрер Я. Клинический случай туберозного склероза с поражением сердца в неонатальной практике // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2023. № 1. С.81-84. DOI 10.24412/2686-7338-2023-1-81-84.
8. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy // *Lancet Neurol*. 2022. Vol. 9. P.843-856. doi:10.1016/S1474-4422(22)00213-7.
9. Portocarrero L. K., Quental K. N., Samorano L. P., Oliveira ZNP., Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria // *an Bras Dermatol*. 2018. № 93. P.323-331. doi:10.1590/abd1806-4841.20186972.
10. Варенова Т. Н., Гошадзе В. А., Акутина Д. И., Померанцев О. Н., Длительно недиагностированный туберозный склероз // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97, № 3. С. 66-72. – DOI 10.25208/vdv1237.
11. Прохорова В. С., Кривцова Е. И., Шелаева Е. В., Рабдомиома сердца у плода: особенности перинатальной диагностики и ведения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013. № 4. С. 80-86.
12. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Рубцов П. П., Опыт лечения рабдомиом сердца в сочетании с нарушениями ритма у детей // *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11, № 4. С. 204-212. – DOI 10.15275/annaritmol.2014.4.
13. Islam M. P., Roach E. S., Tuberous sclerosis complex. // *Handb Clin Neurol*. 2015. № 132. P:97-109. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8.
14. Pfirmann P., Combe C., Rigothier C., Sclérose tubéreuse de Bourneville: mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review] // *Rev Med Interne*. 2021. № 42(10). P:714-721. doi: 10.1016/j.revmed.2021.03.003.
15. Touraine R, Hauet Q, Harzallah I, Baruteau A. E., Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up // *Arch Pediatr*. 2022. №29. P:5S3-5S7. doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4.
16. Henske E. P., Józwiak S., Kingswood J. C., Sampson J. R., Thiele E. A., Tuberous sclerosis complex // *Nat Rev Dis Primers*. 2016. №2. P.16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35.
17. Науменко Е. И., Ануфриева В. Г., Гришуткина И. А. Опухоль сердца у новорожденного как маркер туберозного склероза: клинический случай // *Педиатрическая фармакология*. 2020. № 2. С.148-151. DOI 10.15690/pf.v17i2.2101.
18. Hasbani D. M., Crino P. B., Tuberous sclerosis complex // *Handb Clin Neurol*. 2018; №148. P:813-822. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00052-1.

19. Volpi A., Sala G., Lesma E., Labriola F., Righetti M., Alfano R. M., Cozzolino M., Tuberos scleriosis complex: new insights into clinical and therapeutic approach // J Nephrol. 2019 №32(3). P:355-363. doi: 10.1007/s40620-018-0547-6.
20. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б. А., Подольная М.А., Шагам Л. И., Полякова А.В., Имянитов Е.Н, Захарова Е.Ю. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 5. С.113-120.