

УДК 618.33-007

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВНУТРИУТРОБНО У ПЛОДА

Кологривко Екатерина Васильевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Русина Кристина Алексеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Ахиджак Ася Нуховна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Цель. Рассмотрен редкий случай сочетания беременности и туберозного склероза при типичных полиорганных изменениях у матери и характерной патологии у ее потомства, обосновано влияние на его здоровье генного заболевания.

Материал и методы. Клинический случай пациентки К., имеющей диагноз туберозного склероза, установленный во время беременности, подтвержден также у плода.

Результаты. Проведен анализ уникального клинического случая установления диагноза туберозного склероза во время беременности и внутриутробно у плода. Рассмотрены особенности течения беременности, осложнений, исхода, а также периода новорожденности.

Выводы. Профилактика заболевания – пренатальная диагностика, так как риск повторного рождения больного ребенка при наследственном склерозе составляет 50 %. Необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование членов семьи для выявления мутации в генах TSC1 или TSC2 у больного и подтверждать ее наличие у близких первой степени родства. Основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики является подтвержденный диагноз туберозного склероза у будущей матери/отца или старших детей в семье.

При подозрении на наличие туберозного склероза у плода на сроках с 20 нед беременности рекомендовано проведение динамических ультразвуковых исследований для выявления рабдомиомы сердца или с 22 нед – МРТ- исследования плода для выявления туберов в головном мозге.

Ключевые слова: ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ, БЕРЕМЕННОСТЬ, ФАКОМАТОЗ, ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ, РАБДОМИОМА

UDC 618.33-007

TUBEROSIS SCLEROSIS DURING PREGNANCY AND INUTERINE AT THE FETUS

Kologrivko Ekaterina Vasilievna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Rucina Kristina Alexeevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Akhidzhak Asya Nukhovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Aim of the study. A rare case of a combination of pregnancy and tuberous sclerosis with typical multiple organ changes in the mother and a characteristic pathology in her offspring is considered, and the effect of a gene disease on his health is substantiated.

Material and methods. The clinical case of patient K., diagnosed with tuberous sclerosis during pregnancy, was also confirmed in the fetus.

Results. An analysis was made of a unique clinical case of establishing the diagnosis of tuberous sclerosis during pregnancy and in utero in the fetus. The features of the course of pregnancy, complications, outcome, as well as the neonatal period are considered.

Conclusions. Prevention of the disease is prenatal diagnosis, since the risk of re-birth of a sick child with hereditary sclerosis is 50 %. It is necessary to conduct a molecular genetic study of family members to identify a mutation in the TSC1 or TSC2 genes in a patient and confirm its presence in relatives of the first degree of kinship. The basis for invasive prenatal diagnosis is a confirmed diagnosis of tuberous sclerosis in the future mother/father or older children in the family.

In suspicion the presence of tuberous sclerosis in the fetus from 20 weeks of gestation, it is recommended to conduct dynamic ultrasound examinations to detect heart rhabdomyoma or from 22 weeks – MRI examination of the fetus to detect tubers in the brain.

Key words: TUBEROUS SCLEROSIS, PREGNANCY, PHACOMATOSIS, TUBEROUS SCLEROSIS IN CHILDREN, RHABDOMYOMA

Введение

Первое документированное описание туберозного склероза датировано 1835 г., когда Р. Ф. О. Rayer в атласе поместил изображение лица молодого человека с поражением кожи, характерным для туберозного склероза. Изменения кожи имели особое расположение на лице и были сходны с ангиофибромами.

В 1862 г. F. von Recklinghausen на заседании Берлинского акушерского общества выступил с сообщением о результатах патологоанатомического исследования сердца младенца, умершего через несколько минут после рождения. Согласно данным, у ребенка имелось множество опухолей, которые выступали над поверхностью сердца, прорастали в его полости, выявлялись в стенках желудочков, кроме того обнаружены изменения в мозге, которые описаны как распространенный склероз.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля – Прингля) – генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся поражениями нервной системы, органов зрения, внутренних органов и эндокринных желез. Заболевание относится к нейрокожным синдромам или факоматозам. Частота заболевания составляет 10–14 на 100 000 населения. Характерны высокая ранняя детская смертность и снижение продолжительности жизни у взрослых. Туберозный склероз (ТС) наследуется по аутосомно-доминантному типу, а его развитие определяется двумя генами TSC1/TSC2. В норме они являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста, в результате их повреждения происходят рост и пролиферация клеток.

В настоящее время ТС относят к группе факоматозов, для которых характерны врожденные эпидермодиспластические сочетанные поражения кожи, нервной системы, глаз, а также других органов и систем. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000. Способность производить потомство у больных ТС снижена, поэтому передача заболевания по наследству более чем в двух поколениях бывает редко.

Кожные проявления у больных ТС многообразны. Основные из них представлены ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице, иногда на туловище, характерными подногтевыми или околоногтевыми фибромами, участками «шагреновой» кожи, гипомеланотическими пятнами. Типичные их очертания напоминают контуры листа: с одной стороны – закругленные, с другой – заостренные. У 15 % больных ТС могут наблюдаться пятна цвета «кофе с молоком», белые пряди на голове, участки белых волос в области бровей и ресниц. У 30 % пациентов с туберозным склерозом появляются мягкие фибромы на ножке, которые могут локализоваться в области шеи, туловища, конечностей. Кроме фибром, могут наблюдаться другие доброкачественные опухоли: пигментные невусы, липомы. При гистологическом исследовании кожных опухолей выявляют пролиферацию сосудов капиллярного типа, расширение их просветов, гиперплазию сальных желез, обусловленную пролиферацией коллагеновых волокон.

Из системных поражений часто наблюдают симптоматику со стороны центральной нервной системы (ЦНС), что проявляется судорожными пароксизмами в период новорожденности, приступами эпилепсии в последующем, умственной отсталостью, нарушением цикла «сон – бодрствование». Это обусловлено внутрицеребральными туберами (обызвествлениями), иногда развитием астроцитом, гидроцефалии. Отмечают резистентность больных ТС к противосудорожной терапии.

Нередко возникают характерные признаки поражения глаз: факомы, гамартомы сетчатки с признаками обызвествления, депигментированные участки на сетчатке или радужке. В результате развивается нистагм, происходит снижение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) часто возникают рабдомиомы сердца, которые возможно выявить внутриутробно с помощью УЗИ, с 20–22 нед беременности. Неблагоприятным считается выявление рабдомиом более 2 см в диаметре.

Большинство опухолей являются множественными, подтверждение характера опухоли и диагноз «туберозный склероз» в этих случаях возможны без гистологического анализа.

В почках и печени можно визуализировать кисты, ангиолипомы, фиброаденомы. При поражениях легких нередко выявляют кисты, по данным рентгенологического исследования – сотовидную структуру, милиарную пятнистость. Клиническими проявлениями поражения легких являются одышка, кровохарканье, иногда пневмоторакс. Очаги поражения также можно обнаружить в костях, где рентгенологически определяют очаги склероза, псевдокистозные изменения.

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта отличаются разнообразием и встречаются относительно часто, проявляясь патологией ротовой полости, печени и прямой кишки. На слизистых оболочках обнаруживают фибромы десны, языка, глотки, гортани. Дефекты эмали зубов отмечают практически у всех больных с ТС. Поражения почек при ТС встречаются в 50–80 % случаев, наиболее типичные – ангиомиолипомы и кисты, которые бывают множественными и двусторонними. Описаны также сосудистые дисплазии и пороки почечной ткани, тубулоинтерстициальный нефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит и нефрокальциноз. Как правило, поражение почек манифестирует во второй – третьей декадах жизни, однако клинические симптомы могут проявляться в более раннем возрасте. Прогрессированию почечной недостаточности способствуют тяжелые физические нагрузки, а также беременность. Летальность, обусловленная патологией почек при ТС, занимает второе место в структуре смертности после поражения центральной нервной системы. Наиболее часто причиной смерти становится хроническая почечная недостаточность.

Процесс внутриутробного развития ТС проявляется тем, что с 20 нед беременности по данным ультразвукового исследования определяются раб-

домиомы сердца. Преобладающее большинство детей (50–80 %) с ТС и рабдомиомами сердца, документированными при рождении, не имеют клинических проявлений со стороны сердца. Клинические симптомы рабдомиома у детей различаются в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основными являются сердечная недостаточность (5,4 % случаев), предсердные и желудочковые аритмии (23 %) и блокады сердца, шумы (14,9 %), жидкость в перикарде, кардиомегалия. Описаны смертельные случаи как от сердечной недостаточности, так и на фоне нарушений сердечного ритма.

В перинатальном периоде выявляют субэпендимальные узлы, опухоли мозга, множественные кисты почек, синдром WPW, фиброзные бляшки на лбу и эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее, они часто встречаются в период новорожденности. На первом году жизни у детей, рожденных от матерей с туберозным склерозом, часто проявляются инфантильные спазмы, синдром Веста (серийные спастические сокращения в отдельных мышечных группах или генерализованного характера, протекающие на фоне задержки нейрорпсихического развития), гипопигментные пятна на коже, задержка психомоторного развития, гамартомы сетчатой оболочки глаз. У детей в возрасте 5–12 лет диагностируют синдром Леннокса – Гасто (вариант эпилепсии детского возраста в сочетании с атоническими, миоклоническими, тоническими приступами), аутизм, нарушение обучаемости, ангиофибромы лица, далее – умственную отсталость, тяжелое течение эпилепсии, гигантоклеточную астроцитому. Если эпилепсия не установлена в этом возрасте, то у детей отмечают нормальное умственное развитие. У взрослых часто диагностируют ангиомиолипомы почек (частые осложнения – гематурия и кровотечения), лимфангиолейомиоматоз легких, пневмоторакс, дыхательную недостаточность, околоногтевые фибромы.

Диагноз ТС подтверждается гистологически в виде разрастания соединительной ткани и пролиферации мелких сосудов, соединительнотканье невусы при ТС обычно представлены коллагеномами.

Лечение больных ТС имеет симптоматический характер. Отдельные ангиофибромы в косметических целях удаляют с помощью электрокоагуляции, лазеро- и криотерапии. Лечение соматической патологии проводят специалисты соответствующего профиля.

Туберозный склероз не является онкологическим заболеванием, однако рост характерных для него доброкачественных опухолей вызывает инвалидизацию и летальные исходы. Три основных причины летальности – прогрессирование гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, в легких – лимфангиолейомиоматоз. Возможно применение хирургических методов лечения, а также таргетной терапии.

Таким образом, несмотря на невысокую частоту встречаемости туберозного склероза в популяции, эта проблема имеет исключительную актуальность. Своевременно поставленный диагноз позволяет определить дальнейшую тактику ведения больного, а также обеспечить медико-генетическое консультирование членам семьи, что сказывается на частоте рождения больных с тяжелыми формами заболевания.

Цель исследования: рассмотрен редкий случай сочетания беременности и туберозного склероза при типичных полиорганных изменениях у матери и характерной патологии у ее потомства, что отразилось на потомстве. Обоснована оценка выживаемости детей, рожденных от матери с ТС.

Материал и методы

Проведен анализ клинического случая пациентки К. с установленным во время беременности диагнозом туберозного склероза и внутриутробно у плода. Больная находилась на стационарном лечении в отделении патологии

беременных № 1 перинатального центра (ПЦ) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) г. Краснодара.

Результаты и обсуждения

Пациентка К. в 32 нед беременности поступила на стационарное лечение в АПБ-1 ПЦ ККБ № 2 в связи с повышением артериального давления.

Анамнез жизни: с 22-х лет повышение АД до 160/100 мм рт. ст., не обследована, постоянную гипотензивную терапию не получала.

Операции: в 1994 г. лимфаденэктомия околоушных лимфатических узлов (причину не знает), в 2010 г. – искусственный аборт в 9 нед, выскабливание полости матки (ВПМ).

Гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, по три дня, через 29 дн, регулярные. Половая жизнь с 17 лет, в это время установлен двусторонний оофорит (стационарное лечение). Брак третий, муж 41 год, здоров.

Акушерский анамнез. Первые роды – преждевременные в 36 нед, рожден мальчик (масса – 2640 г), в 31 нед с установленным врожденным пороком сердца (ВПС), со слов матери умер на пятые сутки, заключения не предоставлены.

Вторые роды в 2006 г. – срочные в 39 нед, родилась девочка (3640 г), со слов матери с рабдомиомой сердца, умерла на первые сутки, заключения не предоставлены.

Третьи роды в 2008 г. – срочные в 38 нед, родилась девочка (2800 г), здорова.

В 2010 г. – аборт в 9 нед.

Четвертые роды в 2011 г. – срочные в 40 нед, родилась девочка (3000 г), здорова.

Пятые роды в 2015 г. – срочные в 39 нед, родился мальчик (3600 г), здоров.

Настоящая беременность седьмая наступила самостоятельно.

Течение беременности:

21 нед – Выполнено УЗИ органов малого таза (ОМТ): образование брюшной полости больших размеров (Миома матки? Образование кишечника? Образование яичника?).

23–24 нед – выполнено МРТ органов брюшной полости (ОБП) и малого таза: МР-картина объемного образования абдоминальной области, исходящего из тела матки. Объемное образование селезенки. Липома правой почки. Множественные кисты обеих почек.

В 32 нед – УЗИ плода в перинатальном центре Детской краевой клинической больницы (ДККБ): врожденные пороки развития (ВПР) сердечно-сосудистой системы (ССС) плода: рабдомиома.

Объективный статус: ангиофибромы на лице размерами от 3 до 6 мм, в области паховой складки и крестца депигментированные участки кофейно-молочного цвета в форме листьев. Околоногтевые фибромы на левой нижней конечности диаметром от 3 мм до 1,5 см, а также на верхних конечностях – от 3 до 8 мм (рисунок 1).



Рисунок 1 – Пациентка К. с установленным во время беременности диагнозом туберозного склероза (ангиофибромы на лице, околоногтевые фибромы на левой нижней конечности)

Пациентка обследована в условиях АПБ-1 ПЦ ККБ № 2.

Выставлен диагноз – туберозный склероз.

Выполнено УЗИ плода в медико-генетической консультации (МГК): УЗ-признаки множественной рабдомиомы (в полостях сердца определены

множественные образования повышенной эхогенности, исходящие из стенок желудочков и межжелудочковой перегородки размерами от $4,0 \times 2,9$ до $15,6 \times 9,7$ мм, на уровне левого выходного тракта – $10,0 \times 5,3$ мм).

Консультирована генетиком МГК: туберозный склероз клинически.

Высока вероятность туберозного склероза у плода.

Заключение внештатного эксперта пренатальной клинико-экспертной комиссии: множественная рабдомиома у плода. Сроки и способ родоразрешения определены акушером-гинекологом. После рождения необходимо выполнить эхокардиоскопию (ЭХО-КС) и холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ).

Результаты УЗИ почек беременной: УЗ-признаки множественных кист обеих почек, геморрагической кисты левой почки.

УЗИ щитовидной железы (ЩЖ): УЗ-признаки диффузно-мелкоочаговых изменений с узловыми образованиями в обеих долях ЩЖ.

Результаты эхокардиографии (ЭХО-КГ): УЗ-признаки функционирующего открытого овального окна (ООО).

УЗИ малого таза: по правому ребру матки визуализируется очаговое образование солидной структуры с нечеткой границей, максимальный диаметр – 130 мм, эхоструктура миометрия неоднородная пониженной эхогенности с кистозными включениями неправильной формы. Проведено цветное доплеровское картирование (ЦДК) – кровоток 3 балла диффузный, при спектральной доплерометрии – преобладают венозные локусы. По задней стенке в нижней трети контур матки деформируют два очаговых образования 90 и 50 мм диаметром со сходными акустическими характеристиками.

Выполнено МРТ органов малого таза (ОМТ): объемное образование, исходящее из правой стенки матки размерами $130 \times 130 \times 190$ мм, деформирующее и сдавливающее ее полость. Подковообразная почка с многочисленными простыми кистами с обеих сторон, в нижнем полюсе левой почки

обнаружено гипоинтенсивное по T2 ВИ объемное образование размерами 38 × 47мм (В1? Киста с геморрагическим содержимым?).

Результаты МРТ головного мозга: МР-признаков объемного, острого ишемического, воспалительного и/или травматического поражения головного мозга не выявлено.

Выполнена МРТ головного мозга плода (внутриутробно): признаков остеолитического и пластического процессов, грубых аномалий развития и/или травматического повреждений исследованного уровня не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП): выявлены признаки объемного образования селезенки (кистозно-солидное размерами 48 × 50 мм).

Консультирована неврологом после выполнения электроэнцефалографии (ЭЭГ): без неврологической патологии на момент осмотра.

Офтальмолог: без патологии.

Терапевт: малые аномалии развития сердца (МАРС): открытое овальное окно (ООО), гипертоническая болезнь 1 ст., риск 2.

После дообследования пациентка выписана домой, рекомендована плановая госпитализация.

В 37 нед беременная поступила после дообследования. По УЗИ плода: задержка роста, маловодие, нарушение плодовой гемодинамики и цереброплацентарного соотношения (ЦПО).

С учетом косого положения плода у беременной с выраженной плацентарной недостаточностью выполнено оперативное родоразрешение.

Интраоперационно: матка ротирована влево за счет опухоли размерами 25 × 35 см, исходящей из правой боковой стенки, нижнего сегмента матки и пузырно-влагалищного пространства.

Рожден мальчик массой 1900 г, длина – 46 см, оценка по шкале Апгар – 5–6 баллов.

При больших размерах опухоли (возможно рабдомиосаркома) выполнена экстирпация матки (рисунок 2).

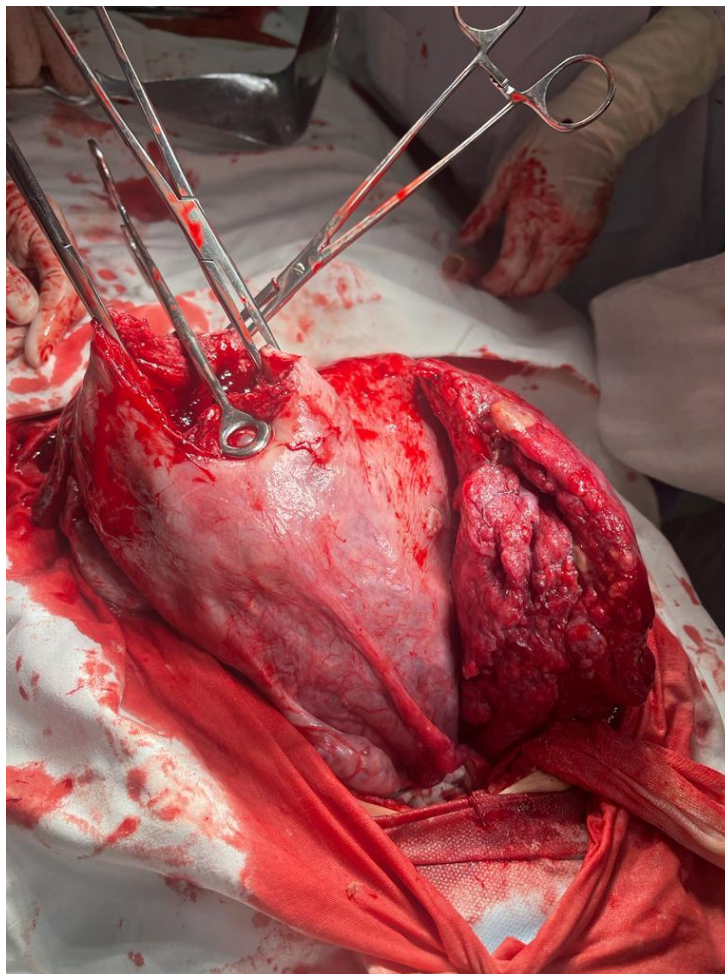


Рисунок 2 – Выполнение экстирпации матки у пациентки К.

Новорожденному выставлен диагноз: врожденный порок сердца (ВПС): рабдомиомы, врожденная пневмония тяжелой степени. В течение первых суток ребенок был переведен на самостоятельное дыхание.

Выполнено ЭХО-КГ: Множественные объемные образования сердца (рабдомиома), по ходу папиллярных мышц – аваскулярные образования округлой формы диаметром от 3 до 20 мм. Функционирующее овальное окно. Открытый артериальный проток.

Выполнена нейросонография с цветной доплерографией. Картирование мозговых сосудов: повышение эхогенности перивентрикулярных зон.

В настоящее время ребенок находится под амбулаторным наблюдением педиатра по месту жительства.

Послеродовый период протекал без осложнений.

Пациентка К. консультирована онкологом, рекомендовано дообследование в КОД. В настоящее время она не прошла.

Результаты прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала: тело матки с шейкой: хронический цервицит, nabothovy kisty шейки матки, эндометрий представлен децидуальной тканью, аденомиоз 2 ст., множественные лейомиомы с гиалинозами ткани узла и выраженными дистрофическими изменениями.

Заключение

Профилактика заболевания – пренатальная диагностика, так как риск повторного рождения больного ребенка при наследственном склерозе составляет 50 %. Необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование членов семьи для выявления мутации в генах TSC1 или TSC2 у больного родственника и подтверждать наличие мутации у близких первой степени родства. Основанием для выполнения инвазивной пренатальной диагностики является подтвержденный диагноз туберозного склероза у будущей матери/отца или старших детей в семье.

При подозрении на наличие туберозного склероза у плода на сроках с 20 нед беременности рекомендовано проведение динамических УЗ-исследований для выявления рабдомиомы сердца или с 22 нед – МРТ плода для подтверждения туберов в головном мозге.

В настоящее время известны исследования, свидетельствующие о том, что назначение превентивной противосудорожной терапии пациентам первого года жизни, еще не страдающим эпилепсией, но имеющим эпилептиформные разряды на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), способствует тому, что

эпилепсия у них не развивается. Дети в дальнейшем не имеют когнитивных нарушений.

Список литературы

1. *Смирнов Н. Н.* Случай ранней пренатальной диагностики рабдомиомы сердца плода / *Н. Н. Смирнов, О. А. Тимошина* // Пренатальная диагностика. – 2008. – Т. 7 (3). – С. 238–240.
2. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. Рабдомиома сердца с ложным дивертикулумом левого желудочка / *А. Ю. Блинов, О. А. Гаврикова, В. М. Гольцфарб, М. В. Волчихин, А. Е. Пастернак* // Пренатальная диагностика. – 2009. – Т. 8 (1). С. 50–53.
3. Пренатальная диагностика рабдомиомы сердца / *Н. В. Никитина, Н. В. Добрынина, М. Г. Сумина, Е. Р. Шаманская* // Пренатальная диагностика. – 2004. – Т. 3 (2). – С. 107–109.
4. Рабдомиома сердца у плода: особенности пренатальной диагностики и ведения / *В. С. Прохорова, Е. И. Кривцова, Е. В. Шелаева, А. Л. Цытко, Н. Г. Павлова* // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – No 4. – С. 80–86.
5. *Asato M. R.* Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex / *M. R. Asato, A. Y. Hardan* // *J Child Neurology*. – 2004; 19: 4: 241—249.
6. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma / *T. L. Beaumont et al.* // *Childs Nerv. Syst.* – 2012; 28: 963—968.
7. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / *J. J. Bissler, J. C. Kingswood, E. Radzikowska, B. A. Zonnenberg, M. Frost, E. Belousova* // *Lancet*. – 2013; 9: 381: 9869: 817—824.
8. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile / *S. E. Camposano et al.* // *Epilepsia*. – 2008; 49: 7: 1186–1191.
9. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial / *G. Coppola et al.* // *Brain & Dev.* – 1997; 19: 459–463.
10. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Clinical recommendations / *P. Curatolo et al.* // *Eur J Paediatr. Neurology*. – 2012; 16: 582–586.
11. *de Vries P. J.* Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex / *P. J. de Vries* // *Neurotherapeutics*. – 2010; 7: 275–282. e53565.
12. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review / *L. T. Evans et al.* // *Neurosurgical Focus* 2012; 32: E5.32, E5.
13. Burden of Disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review / *L. Hallet et al.* // *Current medical research & Opinion* 2011; 27: 8: 1571–1583.
14. Changing global trends in seizure outcome following resective surgery for tuberous sclerosis in children with medically intractable epilepsy / *G. M. Ibrahim et al.* // *Epilepsy research and treatment*. – 2012; Article ID 135364, 5 pages.
15. *Белюсова Е. Д. и др.* Патент РФ на изобретение «Способ лечения познавательных нарушений у детей с туберозным склерозом путем коррекции митохондриальной недостаточности». – 2004; No2004112461.

16. *Дорофеева М. Ю.* Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей / *М. Ю. Дорофеева, А. М. Пивоварова* // Опыт использования препарата элькар. – М: Медпрактика-М, 2006; 64–66.
17. *Кративкин А. И.* Нарушения умственного развития и поведения / *А. И. Кративкин, М. Ю. Дорофеева* // Туберозный склероз / под ред. *М. Ю. Дорофеевой*. – М.: Практическая медицина, 2012; 108–125.
18. *Дорофеева М. Ю.* Туберозный склероз. Диагностика и лечение / *М. Ю. Дорофеева*. – М: АДРЕ, 2017; 16–245.