

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

Туберозный склероз

Монахов К. Н., Романова О. Л., Амелина П. О., Молодых К. Ю., Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А., Атласова Л. К.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Описаны этиология, патогенез, клинические и патоморфологические критерии диагностики туберозного склероза. Представлено клиническое наблюдение больного с длительно не диагностированным туберозным склерозом.

Ключевые слова: туберозный склероз, аденома сальных желез, диагностические критерии, гамартома, шагреновая бляшка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Монахов К. Н., Романова О. Л., Амелина П. О., Молодых К. Ю., Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А., Атласова Л. К. Туберозный склероз (описание клинического случая). Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):82–88. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

Tuberous Sclerosis

Konstantin N. Monahov, Oksana L. Romanova, Polina O. Amelina, Kristina Yu. Molodyh, Yury S. Astahov, Pavel A. Nechiporenko, Liya K. Atlasova

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6/8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Aetiology, pathogenesis, clinical and patomorphological criteria for diagnosis of tuberous sclerosis diagnosis are described in this paper. Clinical case of long undiagnosed tuberous sclerosis is presented.

Keywords: tuberous sclerosis, adenoma sebaceum, diagnostic criteria, gamartoma, shagreen plaque

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Monahov K. N., Romanova O. L., Amelina P. O., Molodyh K. Yu., Astahov Yu. S., Nechiporenko P. A., Atlasova L. K. Clinical Case for a Long Time not Diagnosed Tuberous Sclerosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):82–88. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

■ Туберозный склероз (*tuberous sclerosis*) (ТС) (болезнь Бурневилля–Прингла (*morbus Bourneville–Pringle*), аденома сальных желез (*adenoma sebaceum*)) – наследственное заболевание, относящееся к группе нейроэктодермальных нарушений, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы с формированием доброкачественных опухолей (гамартом) [1, 2].

Впервые заболевание описал Frederich Daniel von Recklinghausen в 1862–1863 гг., диагностировавший множественные опухоли сердца и изменения в мозге при патологоанатомическом исследовании умершего младенца. В 1880 г. французский невролог Désiré-Magloire Bourneville представил подробное описание неврологической картины и патологических изменений в мозге у девочки с судорожными пароксизмами, умственной отсталостью и кожными проявлениями. В 1890 г. британский дерматолог John James Pringle впервые описал кожные проявления на лице у больных ТС, применив термин «congenital adenoma sebaceum» (*adenoma sebaceum*). С тех пор заболевание носит название «болезнь Бурневилля–Прингла». В последующем многими авторами отмечалась полисистемность поражений при ТС. В 1908 г. Н. Vogt выделил классическую клиническую триаду ТС (*tuberous sclerosis complex*): аденомы сальных желез, эпилептические приступы и задержка умственного развития. В 1920 г. офтальмолог Jan van der Hoeven описал характерные для ТС изменения на глазном дне – симптом «тутовой ягоды» (факомы) и предложил термин «факоматоз» [1–3].

Частота ТС составляет 1:30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Примерно в 80% случаев болезнь является следствием мутации *de novo*. Развитие ТС определяется 2 генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1-го типа – *TSC1*, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2-го типа – *TSC2*, кодирует белок туберин). Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью генов и их почти 100% пенетрантностью. Половой предрасположенности к заболеванию не отмечают [1, 4, 5].

В 1998 г. были предложены диагностические критерии ТС (таблица). Диагноз ТС устанавливается при наличии 2 первичных или 1 первичного и 2 вторичных призна-

ков. Возможный (вероятный) диагноз ТС – при наличии 1 первичного и 1 вторичного признаков. Предположительный (сомнительный) диагноз ТС – при наличии 1 первичного или 2 (и более) вторичных признаков [1, 2, 6–9].

Поражение кожи лица отмечается в 50–90% случаев уже в детском возрасте в виде множественных опухолеподобных образований до 0,5 см в диаметре, желтоватого или коричневатого цвета, с гладкой поверхностью и телеангиэктазиями. Подногтевые и околоногтевые фибромы встречаются у 17–52% больных, гипомеланотические пятна – у 90%, пятна цвета кофе с молоком – у 15%, участки «шагреновой кожи» (*peau chagrin*) – в 20–68% случаев, редко наблюдаются депигментация волос и разрастания слизистой оболочки полости рта [2, 8–10].

Психоневрологические нарушения – эпилепсия (80–90%) и снижение интеллекта (48%) – отмечаются в результате разрастаний нейроглии структур головного мозга [2, 11–14].

Поражение органов зрения при ТС характеризуется появлением гамартом сетчатки и зрительного нерва [1–3]. Астроцитарные гамартмы сетчатки обычно протекают бессимптомно и не требуют лечения. В случае развития достаточно редких осложнений, таких как кровоизлияние в стекловидное тело или под сетчатку, распространение опухоли в стекловидное тело или отслойка сетчатки, проводится симптоматическая терапия. Пациентов и членов их семей необходимо обследовать для выявления признаков ТС.

Патология сердечно-сосудистой системы при ТС проявляется нарушениями проводимости и ритма, вплоть до остановки сердца, из-за развития рабдомиом (30–60%) [2, 15].

У 1% больных наблюдаются дыхательная недостаточность и рецидивирующий пневмоторакс [2, 16].

У 10% больных ТС в печени выявляются одиночные и множественные ангиомиолипомы и гамартмы, в 50–78% случаев – ректальные полипы в кишечнике, в почках обнаруживаются двусторонние ангиомиолипомы и множественные кисты в 47–85% случаев [2].

Представляем наблюдение больного с длительно протекающим, не диагностированным ТС на фоне ограниченного псориаза.

Пациент В., 35 лет, житель г. Кандалашки Мурманской области, поступил в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Таблица. Диагностические критерии ТС

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы
Гипопигментные пятна (больше 3)	Костные кисты
Участок «шагреновой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Множественные гамартмы сетчатки	Фибромы десен
Корковые туберы	Гамартмы внутренних органов
Субэпидимальные узлы	Ахроматический участок сетчатки оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитома	Гипопигментные пятна по типу «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца	Множественные кисты почек
Лимфангиомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

с жалобами на безболезненные и не зудящие высыпания на коже лица, туловища, пальцев кистей, а также на высыпания в области разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей.

Считает себя больным с раннего детского возраста, когда впервые в 2 года появились пятнистые высыпания на коже лица. При обращении в кожно-венерологический диспансер (КВД) по месту жительства поражения кожи в области щек были диагностированы как аллергическая реакция на лактозу. Лечение не проводилось, было рекомендовано исключить провоцирующий фактор. Впоследствии появились единичные мелкие бессимптомные узелковые высыпания на коже в области носогубных складок, пятнистые высыпания в области спины и нижних конечностей. В возрасте 5–10 лет отмечались эпилептические припадки, частоту которых пациент указать затруднялся. С 1990 г. приступы эпилепсии прекратились.

В 1995 г. пациент впервые заметил высыпания в области локтей, сопровождающиеся умеренным зудом. Врачом КВД по месту жительства был поставлен диагноз: псориаз. Отмечено относительно спокойное течение заболевания с редкими обострениями. В то же время на коже лица продолжали появляться новые мелкие узелковые высыпания.

В 2012 г. пациент обратился в КВД по месту жительства с жалобами на высыпания в области лица, шеи, спины, кистей, нижних конечностей, где также был диагностирован псориаз и назначено лечение. На фоне проводимой терапии пациент отмечал регресс псориатических высыпаний, а высыпания на лице были без положительной динамики. В 2015 г. обратился в КВД по месту жительства, был направлен на консультацию в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где был заподозрен ТС в сочетании с ограниченным пси-



Рис. 2. «Шагреновая бляшка» на коже волосистой части головы

риазом и рекомендовано обследование с лечением в условиях стационара учреждения.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, однако отмечается некоторая заторможенность. Пациент нормостенического телосложения. Высыпания распространенные и располагаются на коже лица, шеи, волосистой части головы, левой брови, правого плечевого сустава, спины и околоногтевых валиков. Множественные, симметричные, плотные, сгруппированные, сливающиеся, невоспалительные папулезные элементы красного цвета диаметром 1–3 мм в области крыльев носа, носогубных складок, на щеках по типу «бабочки», подбородке. Папулы имеют полушаровидную форму, округлые очертания, четкие границы, плотную консистенцию, гладкую поверхность (рис. 1). На слизи-



Рис. 1. Множественные фибромы кожи лица



Рис. 3. «Шагреновые бляшки» и пятна по типу «конфетти» на коже туловища

стой оболочке десен имеются единичные слегка возвышающиеся папулезные элементы.

На коже волосистой части головы в затылочной области имеется единичная бляшка размером 3×4 см, розовато-красного цвета, выступающая над уровнем кожи, правильных очертаний, плотной консистенции («шагреновая бляшка»), в пределах которой отмечается рост волос (рис. 2).

В области левой брови имеется бляшка размером 1×1 см, кофейного цвета, выступающая над уровнем кожи, правильных очертаний, с четкими границами, плотная на ощупь. На коже в области правого плечевого сустава бляшка диаметром 1 см, бледно-коричневого цвета, выступающая над уровнем кожи, плотная при пальпации, с четкими границами, без кожного рисунка. На коже центральной части спины множественные папулы до 0,5 см, местами сгруппированные и сливающиеся в бляшки диаметром 2 см, коричневатого-красного цвета, выступающие над уровнем кожи, правильных очертаний, имеющие вид булыжной мостовой. На коже пояснично-крестцовой области имеются 4 гипомеланотических пятна размером



Рис. 4. Околоногтевые фибромы – опухоли Козна

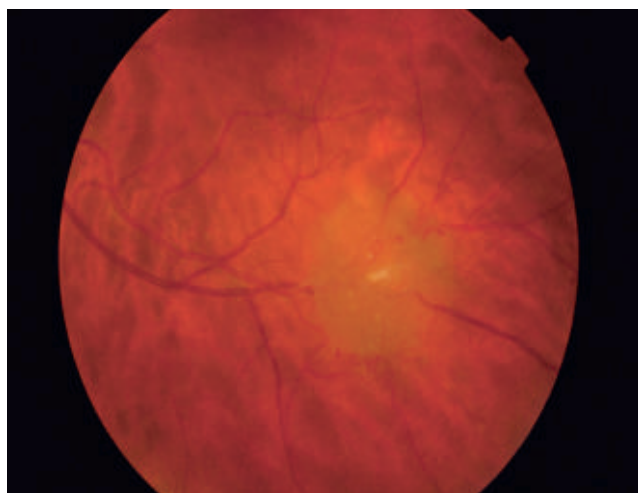


Рис. 5. Астроцитарная гамартома сетчатки левого глаза

4×5 см, овальной формы, с неровными краями в виде ясеневоего листа, располагающиеся поперечно по отношению к длиннику тела, на коже спины мелкие гипопигментные пятна по типу «конфетти» (рис. 3).

Ногтевые пластинки кистей и стоп деформированы, утолщены, желтого цвета по типу «масляного пятна». На ногтевых пластинках кистей отмечаются точечные вдавления по типу «наперстка». В области околоногтевых валиков II–IV пальцев левой руки и I–IV пальцев правой руки имеются очаги гиперкератоза, выступающие над уровнем кожи, диаметром 2 мм, без признаков травматизации, плотные на ощупь, с гладкой поверхностью (околоногтевые фибромы – опухоли Козна) (рис. 4).

На коже туловища отмечаются множественные папулы розово-красного цвета, плоские, эпидермо-дермальные, округлые, милиарные и лентикулярные, покрытые серебристо-белыми чешуйками. На разгибательных поверхностях локтевых суставов имеются бляшки красного



цвета до 3–4 см в диаметре. При поскабливании папулы определяется «псориатическая триада». Изоморфная реакция отрицательная.

При обследовании клинический и биохимический анализы крови в норме; показатели общего анализа мочи в норме; по данным ультразвукового исследования брюшной полости – диффузные изменения печени, поджелудочной железы, спленомегалия, кальцификат в проекции селезенки; почек – состояние после левосторонней нефрэктомии, увеличение ширины паренхимы правой почки, диффузные изменения паренхимы правой почки. Заключение уролога: хронический пиелонефрит в латентной фазе, киста правой почки.

Электрокардиограмма: частота сердечных сокращений 84 уд/мин, ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: признаки многоочагового поражения головного мозга.

Заключение невролога: неуточненное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с судорожным синдромом в анамнезе.

Данные офтальмологического обследования: на глазном дне левого глаза по ходу нижневисочной сосудистой аркады на 5 ч от макулярной зоны имеется крупный (диаметром около 2 диаметров диска зрительного нерва) проминирующий в стекловидное тело желтоватый очаг с достаточно четкими контурами (рис. 5). По данным ультразвукового В-сканирования в этой зоне имеется участок элевации внутренних оболочек с неоднородным контуром сетчатки. Заключение офтальмолога: астроцитарная гамартома сетчатки левого глаза на фоне ТС.

Патоморфологическое исследование папулезных элементов крыльев носа: разрастания сальных желез, коллагеновых волокон, расширение сосудов. Заключение: ангиофиброма с признаками воспаления.

На основании данных анамнеза (эпилептические приступы, высыпания на коже лица в раннем детском возрасте) и полученных результатов обследования был поставлен клинический диагноз: ТС. Сопутствующие заболевания: ограниченный псориаз; хронический пиелонефрит в латентной фазе; киста правой почки; неуточненное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с судорожным синдромом в анамнезе; туберозно-склеротические поражения глазного дна.

Больной получил общую детоксицирующую терапию (30% раствор тиосульфата натрия 10 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл внутривенно капельно, № 10), наружную

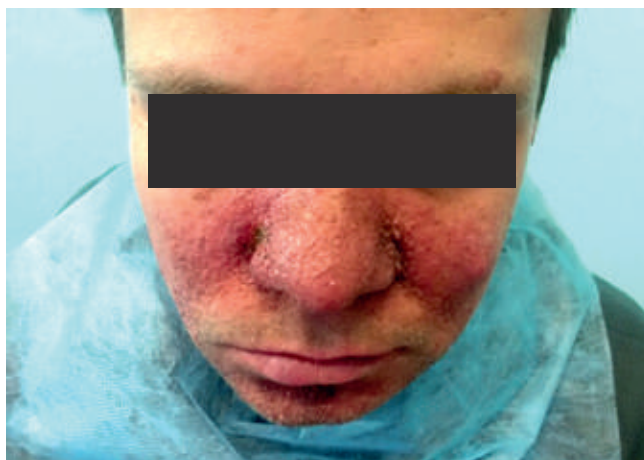


Рис. 6. Множественные фибромы кожи лица (состояние после лазерной деструкции справа)

терапию (метилурациловая мазь, ланолиновый крем 2 раза в день) по поводу псориаза. Выполнена лазерная деструкция множественных новообразований кожи крыльев носа с патоморфологическим исследованием (рис. 6). Рекомендовано наблюдение дерматолога, окулиста, уролога, невролога.

Особенности клинического случая:

- 1) длительно не диагностированное заболевание;
- 2) на основании полученных результатов клинико-лабораторного исследования у пациента выявлены 5 первичных признаков (ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на лбу, нетравматические околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна, участки «шагреновой кожи», множественные астроцитарные гамартумы сетчатки) и 3 вторичных признака (фибромы десен, гипопигментные пятна по типу «конфетти» на коже, киста правой почки), подтверждающие диагноз ТС;
- 3) необычное сочетание кожных клинических проявлений ТС и псориаза.

Представленный случай интересен тем, что практические врачи мало знакомы с проявлениями ТС. Большое количество клинических признаков ТС, манифестация их в различные возрастные периоды в сочетании с псориатическим поражением иллюстрируют трудности диагностики данного заболевания. Однако тщательно собранный анамнез и характерная клиническая картина дают возможность для своевременной диагностики ТС. ■

Литература/References

1. Страхова О.С., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю. и др. Туберозный склероз. Российский медицинский журнал. 2004;(3):52–54. [Strahova O. S., Katysheva O. V., Dorofeeva M. Yu. et al. Tuberoznyj skleroz. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2004;(3):52–54.]
2. Дорофеева М. Ю. Туберозный склероз у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001;(4):33–41. [Dorofeeva M. Yu. Tuberoznyj skleroz u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2001;(4):33–41.]
3. Мосин И. М., Дорофеева М. Ю., Балаян И. Г., Яркина О. С. Офтальмологические проявления туберозного склероза. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;(5):77–81. [Mosin I. M., Dorofeeva M. Yu., Balayan I. G., Yarkina O. S. Oftal'mologicheskie proyavleniya tuberoznogo skleroza. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012;(5):77–81.]
2. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberos Sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 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. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 228–263.
4. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 77–90.
5. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London, England: Mac Keith Press, 2003. P. 46–77.
6. Northrup H., Krueger D. A. Tuberos Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013;49(4):243–254.
7. Roach E. S., Di Mario F. J., Kandt R. S., Northrup H. Tuberos Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. *J. Child Neurol.* 1999;14(6):401–407.
8. Rogers R. S., O'Connor W. J. Dermatologic Manifestations. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 160–180.
9. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F. et al. Neuropsychiatric aspects of tuberos sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991;615:8–16.
10. Крапивкин А. И., Дорофеева М. Ю. Нарушения умственного развития и поведения у детей с туберозным склерозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;(4):78–83. [Krapivkin A. I., Dorofeeva M. Yu. Narusheniya umstvennogo razvitiya i povedeniya u detej s tuberoznym sklerozom. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;(4):78–83.]
11. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 47–62.
12. Ohtsuka Y., Ohmori I., Oka E. Long-Term Follow-Up of Childhood Epilepsy Associated with Tuberos Sclerosis. *Epilepsia.* 1998;39(11):1158–1163.
13. Jozwiak S. Cardiac and Vascular Involvement. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 26–45.
14. Lie J. T. Pulmonary Tuberos Sclerosis. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 207–217.

Информация об авторах

Константин Николаевич Монахов – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Оксана Львовна Романова – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Полина Олеговна Амелина – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Кристина Юрьевна Молодых – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; **e-mail:** molodyhkristina@mail.ru

Юрий Сергеевич Астахов – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Павел Андреевич Нечипоренко – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Лия Касимовна Атласова – врач-офтальмолог клиники офтальмологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России