

Туберозный склероз

Л.Б. Важбин¹, Н.И. Белова¹, Е.М. Лезвинская¹, П.В. Стрибук²

¹ГБУЗ МО Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер (главный врач проф. Л.Б. Важбин); ²кожно-венерологический кабинет МУЗ Центральной городской больницы, Дубна, Московская область.

Приведен случай редкого наследственного заболевания — туберозного склероза, для которого наряду с поражением кожи характерны врожденные эпидермодиспластические поражения нервной системы, органа зрения, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов и систем. Авторы обращают внимание врачей на необходимость полного обследования таких больных с учетом возможной патологии внутренних органов.

Ключевые слова: факоматоз, туберозный склероз

TUBEROUS SCLEROSIS

L.B. Vazhbin, N.I. Belova, E.M. Ltezvinskaya, P.V. Stribuk

A case with a rare hereditary disease — tuberous sclerosis - is described. In addition to skin involvement, the disease is characterized by congenital epidermal dysplasia involvement of the nervous system, organ of vision, cardiovascular system, kidneys, and other organs and systems. The authors emphasize the importance of complete examinations of these patients with consideration for the probable visceral involvement.

Key words: phacomatosis, tuberous sclerosis

Туберозный склероз (ТС, *син.*: аденома сальных желез симметричная, болезнь Bourneville—Pringle, epiloia) — редкое тяжелое наследственное заболевание, при котором в различных органах и тканях образуются доброкачественные опухоли вследствие гиперплазии производных экто- и мезодермы (название болезни происходит от латинского слова «tuber» — нарост). Впервые такие опухоли были описаны в 1880 г. французским неврологом D. Bourneville [1]. В последующем в 1890 г. J. Pringle описал характерные для данного заболевания кожные опухолевидные образования красноватого цвета с телеангиэктазиями (симметричные аденомы сальных желез) и заболевание получило название болезни Бурневилля—Прингла (Bourneville—Pringle).

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.

Тип наследования заболевания: аутосомно-доминантный с варибельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью генов. Развитие ТС определяется генами, локализованными в 9-й хромосоме. Установлено сцепление с локусами 9q34 (TSCI), 11q14—11q23 и 16p13.3 (TSC2). Полагают, что гаматрин, который кодируется TSC2, регулирует эндцитоз. Обнаруживают также мутации гена на 12-й хромосоме [2].

Частота ТС составляет 1 случай на 30 000 населения. Распространенность среди новорожденных

варьирует от 1:6000 до 1:10 000 [3]. Так как способность производить потомство у больных ТС понижена, передача заболевания по наследству более чем в двух поколениях бывает редко.

Кожные проявления у больных ТС весьма многообразны. Основные из них представлены ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице, иногда на туловище, характерными подногтевыми или околоногтевыми фибромами, участками «шагреновой» кожи, гипомеланотическими пятнами. Последние наблюдаются у 90% больных ТС, обычно существуют с рождения и часто являются наиболее ранним симптомом заболевания. Окраска их обычно сероватая или молочно-белая. Типичные очертания таких пятен напоминают контуры листа: с одной стороны закругленные, с другой — заостренные. С возрастом количество гипопигментированных пятен может увеличиваться, они приобретают распространенный характер в области туловища и конечностей, со временем некоторые репигментируются. У 15% больных ТС на коже могут наблюдаться пятна цвета «кофе с молоком». Наряду с очагами дисхромии кожи у таких больных с младенчества могут выявляться белые пряди волос на голове, участки белых волос в области бровей и ресниц.

Ангиофибромы лица — облигатный клинический признак ТС — наблюдаются у 47—90% больных. Они появляются обычно в детском возрасте (от 4 до 10 лет) в виде симметрично расположенных, полусферических опухолевых элементов, как правило, в области крыльев носа, носогубных складок, подклю-

Сведения об авторах:

Важбин Лев Борисович — д-р мед. наук, проф.; Белова Н.И. — врач-дерматовенеролог; Лезвинская Елена Михайловна — д-р мед. наук, проф.; Стрибук П.В. — врач-дерматовенеролог

родка. Цвет таких элементов может быть различным в зависимости от количества сосудов: желтоватым, коричневым или розовым или насыщенно красным. Для высыпаний характерна гладкая, блестящая поверхность, плотноватая консистенция, размер от 2 до 5 мм. Наряду с мелкими ангиофибромами могут возникать крупные опухолевидные очаги обычно на коже лица, волосистой части головы, гипертрофические участки на деснах. На поверхности ангиофибром могут наблюдаться телеангиэктазии (тип Прингля).

«Шагреновая» кожа является также облигатным клиническим симптомом ТС, встречается у 21—65% больных и обычно появляется на втором десятилетии жизни ребенка [4]. Очаги представлены бляшкоподобными образованиями по типу апельсиновой корки, плотными на ощупь, желтовато-коричневого или розового цвета преимущественно в лямбдоса-кравальной области. Количество участков «шагреновой» кожи вариабельно, но чаще бывают единичные очаги [5].

Типичным клиническим симптомом заболевания являются также окологтевые и подогтевые фибромы (опухоли Коенена). Они появляются обычно на втором десятилетии жизни и встречаются у 17—52% больных. Локализуются такие фибромы чаще на стопах и представляют собой красные плотные при пальпации папулы или узлы, растущие из ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки, 5—10 мм в диаметре.

У 30% больных ТС бывают мягкие фибромы на ножке, которые могут локализоваться в области шеи, туловища и конечностей [4]. Кроме фибром могут быть другие доброкачественные опухоли: пигментные невусы, липомы.

При гистологическом исследовании типичных для ТС кожных опухолей выявляют пролиферацию сосудов капиллярного типа, расширение их просветов, гиперплазию сальных желез, обусловленную пролиферацией коллагеновых волокон.

Из системных поражений наиболее часто наблюдается симптоматика со стороны центральной нервной системы, что проявляется судорожными пароксизмами уже в период новорожденности, а в последующем приступами эпилепсии, развивается умственная отсталость, нарушение поведения в цикле «сон—бодрствование» [6]. Судорожный симптом наблюдается у 80—92% больных ТС. Клинические симптомы поражения головного мозга обусловлены внутричерепральными обызвествлениями (туберами), иногда развитием гигантоклеточных астроцитом, а также гидроцефалией, различными аномалиями белого вещества головного мозга. Обычно отмечается резистентность больных ТС к противосудорожной терапии.

Нередко возникают характерные признаки поражения глаз: факомы, или гамартмы сетчатки с признаками обызвествления, депигментированные участки на сетчатке глаз и радужке, ангиоидные полосы. Вследствие перечисленных повреждений органа зрения развивается нистагм, прогрессирующее снижение зрения.



Рис. 1. Больной Б. Туберозный склероз. Множественные ангиофибромы на коже лица.

Патология сердечно-сосудистой системы часто проявляется развитием рабдомиома сердца. УЗИ позволяет выявить опухоль сердечной мышцы еще во время внутриутробного развития плода, начиная с 21-й нед беременности. Большинство рабдомиома спонтанно разрешаются. Могут поражаться также почки и печень, в которых возникают кисты, ангиолипомы, фиброаденомы. При поражении легких нередко выявляют кисты, лимфангиомы. Рентгенологически в легких обнаруживают сотовидную структуру, милиарную пятнистость. Клиническими симптомам поражения легких является одышка, кровохарканье, иногда пневмоторакс [5]. В толстом кишечнике при обследовании нередко находят гамартмы. Очаги поражения могут быть обнаружены и в костной системе, в которой рентгенологически определяют очаги склероза, псевдокистозные изменения.

Диагноз туберозного склероза подтверждается гистологически. В ангиофибромах обычно наблюдают разрастание соединительной ткани и пролиферацию мелких сосудов. Соединительно-тканые невусы при ТС обычно представлены коллагеномами.

Полное обследование больных следует проводить с учетом возможной патологии внутренних органов. При этом необходимо проводить компьютерную томографию головного мозга, офтальмоскопию, ультразвуковое обследование печени, почек, ЭКГ, эхографию сердца. Последнее исследование может быть использовано для пренатальной диагностики рабдомиома сердца у плода.

Прогноз для выздоровления неблагоприятный и определяется изменениями в головном мозге, внутренних органах. При тяжелой форме заболевания 30% больных не доживают до 5 лет. Около 50% больных умирают в детском и подростковом возрасте [3]. Отмечают возможность уменьшения размера ангиофибром при применении тигазона (по 1 мг на 1 кг массы тела). Летальный исход обычно обусловлен патологией центральной нервной системы или почек вследствие развившейся хронической почечной недостаточности.

Лечение, как правило, симптоматическое и назначают в основном неврологи, терапевты, окулисты и дерматологи. Крупные очаги на коже могут удалять современными методами электрокоагуляции, лазер-



Рис. 2. Тот же больной. Гипопигментированное пятно, схожее с очертаниями листа.

ным излучением, сургитроном. Больные требуют постоянного ухода, в связи с умственной отсталостью и приступами эпилепсии.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больной Б., 26 лет, обратился в Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер (МОККВД) с жалобами на наличие высыпаний на коже лица и спины, плохое зрение с предположительным по месту жительства диагнозом розацеа.

Болен с 7 лет (с 1993 г.), когда впервые отмечено появление высыпаний на коже лица. Со слов больного подобные высыпания были на лице у матери, которая умерла в молодом возрасте. По поводу заболевания кожи больной к врачам не обращался и не лечился. В 1995 г. у больного впервые возник приступ эпилепсии, по поводу чего был консультирован неврологом, который после обследования больного предположил диагноз: туберозный склероз, парциальная эпилепсия. С 1995 г. больной находится на диспансерном учете у невролога с этим диагнозом. В том же году признан инвалидом с детства. Невролог назначил терапию финлепсином, карбозапином, на фоне лечения этими препаратами приступы эпилепсии прекратились.

В 2007 г. обратился к терапевту с жалобами на боли в правой подвздошной области, в связи с чем с подозрением на острый аппендицит больного направили на консультацию к хирургу и урологу. С предварительным диагнозом «почечная колика» больному провели УЗИ почек. При данном обследовании выявлено объемное образование правой почки и очаговые изменения паренхимы левой почки. Больной был госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства, где окончательно определили патологический процесс в почках: трансформацию почек на фоне туберозного склероза.

До 2011 г. больной у дерматолога не наблюдался. При обращении к дерматологу в МОККВД в августе 2011 г. отмечены следующие клинические проявления заболевания: на коже лица множественные мелкие (2—3 мм) и более крупные (5—6 мм) узелки красно-коричневого цвета, округлой или овальной формы, с гладкой поверхностью, некоторые с телеангиэктазиями, плотные при пальпации, на некоторых участках узелки сливались в диффузные очаги, симметрично расположенные в области носо-щечных складок с переходом на щеки и подбородок (рис. 1). На коже шеи отмечены комедонообразные высыпания. В области плечевых суставов наблюдались участки в виде «шагреновой» кожи, а также единичные рассеянные гипопигментированные пятна с очертаниями, напоминающими вид листа (рис. 2). На коже околоногтевых валиков стоп имелись множественные разрастания опухолевидного характера — околоногтевые фибромы (рис. 3).

Клинические проявления поражения кожи были идентифицированы как типичные для ТС. Больному рекомендовано пройти полное обследование у ряда специалистов по месту жительства. Приводим результаты обследования больного.

Общий анализ крови: Нb 120 г/л, эр. $4,8 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $7,8 \times 10^9/л$, п. 1%, с. 64%, э. 3%, баз. 1%, лимф. 27%, мон. 4%; СОЭ



Рис. 3. Тот же больной. Околоногтевые фибромы стоп.

37 мм/ч. Общий анализ мочи: белок 0,02 г/л, уд. вес 1020, рН 7, лейкоц. 2—3 в поле зрения. Данные ЭКГ: средний правопредсердный эктопический ритм с ЧСС 60—70 в минуту. Электрическая ось сердца S1S11S111. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков с признаками систолической нагрузки на левый желудочек. ЭхоКГ: уплотнение створок МК. Увеличение размеров левого предсердия и левого желудочка. Сократительная функция в пределах нормы. Диастолическая функция не нарушена. Зон гипокинезии не выявлено.

Невролог на основании клинического обследования поставил диагноз: органическое поражение головного мозга. Аденома гипофиза? При проведении магнито-резонансной томографии головного мозга данных за интракраниальный объемный процесс, наличие очагов демиелинизации, признаков гидроцефалии не выявлено.

Офтальмолог установил врожденную патологию органа зрения: полную колобазию радужки, частичную нисходящую атрофию зрительного нерва слева.

УЗИ органов брюшной полости выявило увеличение почек с явлениями структурной трансформации (типичной картины паренхимы нет). На месте почек определялась ткань, состоящая из кист, полей из ткани средней и повышенной эхогенности. По данным УЗИ признаков патологии печени, селезенки, поджелудочной железы не выявлено.

При рентгенологическом обследовании легких патологии не выявлено.

Психиатр выявил у больного признаки умственной отсталости, снижение интеллекта и поведенческие отклонения (приступы тревожности и агрессии).

Диагноз туберозного склероза у больного установлен на основании типичных для данного заболевания симптомов: эпилепсии в детском возрасте, признаков органического поражения головного мозга, нарушений психического статуса, характерных кожных проявлений и патологии внутренних органов: объемного образования и изменений в паренхиме почек, отклонений от нормы со стороны сердечно-сосудистой системы, врожденной патологии глаз и типичного для ТС поражения кожи в виде ангиофибром, опухолей Коенена, очагов «шагреновой» кожи и характерных участков депигментации.

Таким образом, при наличии у больных кожных проявлений, характерных для ТС, необходимо полное обследование больных для исключения возможной для данного факоматоза патологии внутренних органов. Больные ТС подлежат диспансерному наблюдению у дерматолога, терапевта, невролога, психиатра и окулиста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорощева М.Ю. Туберозный склероз у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 4: 33—41.

2. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития. М.: Наука; 2004: 40—4.
3. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмон Д. Дерматология по Томасу Фитцпатрику. М.: Практика; 2007. 2.
4. Osbone I.P., Fruer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991; 615: 125—8.
5. Hoffman Ch., Schreiner W.D. Residivierender Spontanpneumothorax Symptom des Morbus Bourneville—Pringle. Hautarzt. 1980; 31(2): 91—5.
6. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: Gomes M., Sampson J., Whittemore V., eds. Tuberous sclerosis. New York-Oxford: Oxford University Press; 1999: 47—62.

Поступила 15.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-006.5/6-092:612.014.1

Особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи

К.А. Рубина¹, В.Ю. Сысоева¹, Е.В. Семина², Е.И. Юрлова¹, В.А. Молочков³, А.Н. Хлебникова³, Т.Г. Седова³

¹Кафедра биохимии и молекулярной медицины (руководитель — акад. В. А. Ткачук) факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; ²лаборатория молекулярной эндокринологии НИИ экспериментальной кардиологии (директор — доктор биол. наук В. П. Ширинский) Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России; ³кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Изучена экспрессия Т-кадгерина в нормальной коже, при псориазе, эпителиальных доброкачественных и злокачественных опухолях кожи. В нормальной коже Т-кадгерин экспрессировали базальные клетки эпидермиса, базальная экспрессия также отмечалась при псориазе, актиническом кератозе, кератоакантоме и поверхностной базалиоме. В клетках злокачественных новообразований (инфильтративная базалиома, метатипический и плоскоклеточный рак) экспрессия Т-кадгерина в опухолевых клетках была резко снижена. Клетки эндотелия сосудов нормальной кожи и доброкачественных новообразований экспрессировали фактор Виллебранда (vWF) и Т-кадгерин. Потеря экспрессии классических маркеров эндотелиальных клеток (vWF), экспрессия α-актина в сосудодобных структурах и гетерогенность в экспрессии Т-кадгерина на сосудах опухолей коррелировали с гистологическими признаками и инвазивным фенотипом более агрессивных опухолей, таких как метатипический рак, инвазивная базалиома и плоскоклеточный рак.

Ключевые слова: опухолевый неангиогенез, эпителиальные опухоли кожи, Т-кадгерин, фактор Виллебранда, α-актин

EXPRESSION OF T-CADHERIN IN KERATINOCYTES AND VESSELS OF EPITHELIAL TUMORS OF THE SKIN

K.A.Rubina, V.Yu.Sysoeva, E.V.Semina, E.I.Yurlova, V.A.Molochkov, A.N.Khlebnikova, T.G.Sedova

The expression of T-cadherin was studied in normal skin, in psoriasis, epithelial benign and malignant tumors of the skin. In normal skin T-cadherin was expressed by epidermal basal cells. Basal expression was also detected in psoriasis, actinic keratosis, keratoacanthoma, and surface basiloма. The expression of T-cadherin was significantly lower in malignant tumor cells (infiltrative basiloма, metatypical and squamous cell cancer). Normal skin vascular endotheliocytes and benign tumor cells expressed von Willebrand's factor (vWF) and T-cadherin. Loss of expression of the classical markers of endothelial cells (vWF), expression of α-actin in vessel-like structures, and heterogeneity of T-cadherin expression in tumor vessels correlated with histological signs and invasive phenotypes of more aggressive tumors, such as metatypical cancer, invasive basiloма, and squamous cell carcinoma.

Key words: tumor neoangiogenesis, skin epithelial tumors, T-cadherin, von Willebrand's factor, α-actin

Несмотря на то, что большинство опухолевых образований кожи сохраняют сходство с нормальной

тканью, из которой они происходят, существуют некоторые варианты с сильно измененной структурой, что

Сведения об авторах:

Рубина Ксения Андреевна — канд. биол. наук, доцент, старший науч. сотр.; Сысоева Вероника Юрьевна — канд. биол. наук, старший преподаватель; Семина Екатерина Владимировна — канд. биол. наук, науч. сотр.; Юрлова Екатерина Ивановна — канд. биол. наук; Молочков Владимир Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; Хлебникова Альбина Николаевна — д-р мед. наук, доцент (alb9696@yandex.ru); Седова Татьяна Геннадьевна — канд. мед. наук, доцент.