

Д.С. Поліщук^{1,2}, С.Й. Поліщук², В.С. Поліщук², О.В. Поліщук¹¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова²Polishchuk Derma Center, Хмельницький

Туберозний склероз — полісистемна патологія: міждисциплінарний огляд літератури, клінічний випадок

Туберозний склероз (синоніми: епілоїя, хвороба Бурневілья—Прінгла) характеризується тріадою симптомів: ураженням шкіри, судомними нападами, слабоумством. Рідше можливі пухлини центральної нервової системи (ЦНС), здебільшого в бічних шлуночках із розвитком гідроцефалії, пухлини внутрішніх органів (рабдоміома в серці, гамартома в нирках). Патогенез туберозного склерозу (ТС) зумовлений мутаціями в генах TSC1 (генетичний дефект хромосоми 9q34) і TSC2 (генетичний дефект хромосоми 16q13), що призводить до генетичних змін у клітинах ектодерми та мезодерми із подальшою гіперплазією та порушеннями ембріонального диференціювання.

Шкірні симптоми, як правило, передують системним виявам захворювання та найчастіше виявляються ангіофіброматозом, гіпопигментними плямами, ділянками «шагреневої шкіри». До загальних виявів відносять: гамартоми сітківки, кіркові туберси, кістозну кісткову рефракцію, «з'їдену» емаль зубів, гінгівальну фіброму, фібролейоміому легень, двобічні ангіоліптоми та кісти нирок, пубертатний гіпотиреоз, міокардіальну рабдоміому (80%), синдром Вольфа—Паркінсона—Уайта. Виявляють також зміни з боку ЦНС: напади (95%), субепідермальні вузли (80%), кортикальні бугри (90%), інфантильні спазми (70%), уповільнене мислення, внутрішньочерепну кальцифікацію, гігантоклітинну астроцитому.

Диференційну діагностику ТС проводять з трихоепітеліомою, сирингомою, синдромом базально-клітинних невосів, рожевими вуграми, міліарним дисемінованим туберкульозом, хворобою Реклінгхаузена.

Прогноз для одужання несприятливий: 30% пацієнтів помирають до п'ятого року життя, 50–75% — по досягненні дорослого віку. Прогноз ТС значною мірою залежить від ступеня ураження ЦНС. У разі системного процесу летальний наслідок можливий у молодому віці від епілептичного статусу, злоякісних пухлин ЦНС і нирок.

Специфічна терапія цього тяжкого та прогностично несприятливого захворювання не розроблена. Підхід до лікування при ТС має бути виключно комплексним, а лікарі, які безпосередньо беруть участь у менеджменті цієї хвороби, мають пам'ятати про специфіку терапії і використовувати всі наявні можливості для її діагностики. В дерматокосметологічній практиці, крім електрокоагуляції, хірургічного вирізання і лазерокоагуляції пухлиноподібних утворень, застосовують дермабразію.

Зважаючи на рідкість ТС, в статті представлено випадок клінічного спостереження пацієнта із цим захворюванням.

Ключові слова

Туберозний склероз, доброякісні пухлини (гамартоми), мутація генів.

Туберозний склероз (ТС), або хвороба Бурневілья, — рідкісне, безперервно прогресуюче генетичне захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, при якому в багатьох органах і тканинах організму утворюються доброякісні пухлини [2]. ТС — одна із форм моногенної спадкової патології, що належить до нейрошкірних синдромів (факоматозів) і характеризується полісистемністю ураження. Труднощі в діагностиці факоматозів пов'язані з вираже-

ним клінічним поліморфізмом та вікозалежним дебютом симптомів [8].

ТС вперше описав у 1862 р. німецький патолог Фрідріх фон Реклінгхаузен, а в 1880 р. відомий французький невролог Дезіре-Маглуар Бурневілья деталізував виявлені патологічні дані і вперше застосував термін «туберозний склероз». Досліджуючи захворювання у молодій людині, яке виявлялось епілептичними нападами, теміплегією, затримкою розумового розвит-

ку, а також наявністю пухлин у нирках, Бурневільль визначив дану патологію як «туберозний склероз церебральних волокон». У цього ж пацієнта вперше було описано висипку на носі і лобі, яка виникла у підлітковому віці [8, 10].

Згідно зі статистичними даними, у світі зареєстровано близько 1 млн осіб із цим орфанним захворюванням, щоденно народжуються дві хворі дитини. Захворюваність у популяції становить приблизно 1 : 10 000, у дітей — 1 : 6000. Проте світова практика свідчить, що поширеність ТС є вищою, а офіційні джерела пояснюють такі цифри проблемами діагностики. За офіційними даними в Україні в «Охматдиті» щороку реєструють 3–5 нових випадків цієї патології серед дітей, що є доволі високим показником. Для своєчасного встановлення діагнозу, якнайшвидшого призначення відповідного лікування і проведення реабілітаційних заходів дуже важливою є пренатальна діагностика цієї патології [15].

Натепер ТС визнано генетично детермінованим захворюванням. Виявляють два варіанти ураження генів при ТС. Перший варіант (від 10 до 30 %) розвивається у разі мутації гена, розташованого в хромосомі 9q34 — в ділянці 34 довгого плеча хромосоми 9 (ТС першого типу — TSC1, кодує білок гамартин, відкритий в 1987 р.). Другий варіант зумовлений мутацією другого гена на хромосомі 16q13 — у ділянці 13 короткого плеча хромосоми 16 (ТС другого типу — TSC2, кодує білок туберин, відкритий у 1992 р.) [10]. В нормі TSC1 та TSC2 є природними генами — супресорами пухлинного росту. Обидві хромосомні мутації призводять до генетичних змін в клітинах ектодерми та мезодерми з подальшою гіперплазією і порушеннями ембріонального диференціювання [9]. Патогенез ТС обумовлений мутаціями в генах TSC1 і TSC2 з втратою їхніх функцій, що спричиняє патологічну активацію кінази mTOR, яка є ключовим регулятором росту і проліферації клітин [2]. Білкові продукти генів TSC1 і TSC2, гамартин і туберин, утворюють гетеродимер, що здатен пригнічувати сигнальний каскад опосередкованим комплексом mTORC1 (англ.: mammalian Target of Rapamycin Complex 1). Гіперактивація каскаду mTORC1 призводить до посилення клітинної проліферації. В клітинах з мутацією TSC1 та TSC2 такий сигнальний шлях постійно «включений». У клітині, родоначальниці пухлинного клону, відбувається інактивація другої алелі, не зачепленої спадковою мутацією. Саме це вважають важливою ланкою злоякісної трансформації [7]. Розвиваються множинні доброякісні пухлини (гамартоми) в різних органах, включаючи головний мозок, очі, шкіру, серце,

нирки, печінку, легені, травний тракт, ендокринну та кісткову системи. Поступово прогресуючи і збільшуючись у розмірах, гамартоми порушують функції цих органів, іноді призводячи до фатальних наслідків, частіше — до скорочення тривалості життя та інвалідазації пацієнтів [2].

У клінічних симптомах ТС домінують шкірні й неврологічні симптоми, проте іноді захворювання маніфестує серцевою, нирковою або легеневою симптоматикою [1, 2]. Тим не менш можна стверджувати, що діагностика ТС не є складною, якщо лікар має чіткі уявлення про його клінічні вияви [2].

Для ураження шкірних покривів характерні специфічні і неспецифічні шкірні вияви. До перших відносять: множинні дрібні вузлики (*adenoma sebaceum*) на шкірі обличчя, депігментовані плями; до других — ділянки «шагреневої шкіри», плями гіперпігментації кольору «кави з молоком», папіломи, навколони́гтові фіброми пальців рук та ніг (пухлини Коена), фіброзні бляшки, ділянки локального посивіння волосся [1].

Гіпопігментні плями (гіпомеланотичні макули) — одні із маніфестних ознак ТС — відрізняються від вітиліго наявністю меланоцитів без меланіну, можуть бути виявлені при народженні, зустрічаються в 90 % випадків. На шкірі тулуба визначають ділянки депігментованої шкіри, які можуть мати вигляд попелястих «плям-листочків», що нагадують обриси листя: загострені з одного боку та закруглені з іншого; можлива поява плям-«відбитків», що нагадують відбиток великого пальця і локалізуються асиметрично переважно на тулубі та сідницях; рідше зустрічаються множинні дрібні плями розміром 1–3 мм, які групуються та мають вигляд розсипаного конфетті. Характерними особливостями таких плям є асиметричність розташування та збільшення їхньої кількості із віком [1, 5, 9].

При ТС поряд з гіпопігментними плямами в 16 % випадків виникають пігментні плями кольору кави з молоком, зазвичай поодинокі, овальні або округлі, плоскі довжиною 1–5 см. З дитинства можуть з'являтися білі пасма волосся, вій та брів (поліозис) [5, 9].

Ангіофіброми обличчя (*adenoma sebaceum*) — другий досить поширений симптом ТС. Зовні аденоми сальних залоз мають вид папули (або вузликів) на обличчі діаметром 1–4 мм з гладкою блискучою поверхнею рожевого кольору, які з часом набувають червоно-коричневого забарвлення. Розташовуються симетрично по обидва боки обличчя на щоках і на носі за типом «крил метелика» та на підборідді, можуть зливатися з ангіектазіями. Зазвичай вузлики виявляються у ранньому дитячому віці (3–6 років) [1, 5, 9].

Фіброзні бляшки — один з первинних клінічних симптомів ТС (облігатна ознака). Виникають протягом першого року життя, мають бежевий колір, шорсткі на дотик і дещо виступають над навколишньою шкірою, частіше локалізуються на лобі. Їхні розміри і кількість можуть варіювати [3].

«Шагреневі плями» також є облігатною ознакою ТС і виявляються ділянками шорсткої шкіри з розвитком на ній множинних колагенових волокон. Це невоідні утворення в ділянці спини і сідниць зі щільною «стисненою» поверхнею, що мають колір нормальної шкіри або дещо гіпопігментовані, зовні схожі на апельсинову кірку. Розмір плям коливається від декількох міліметрів до 10 см і більше. Частіше виникають протягом другого десятиліття життя. Ділянка «шагреневі шкіри» помірно виступає над поверхнею навколишньої шкіри, зазвичай буває поодиноким, але їхня кількість варіабельна [3, 5].

М'які фіброми у хворих можуть бути двох видів. Поодинокі — м'які утворення на ніжках, мішкуватої форми з локалізацією на шиї, тулубі або кінцівках (лат.: *molluscum fibrosum pendulum*). Множинні є другим варіантом м'яких фібром. Це дрібні утворення розміром менше голівки шпильки, дещо підняті над поверхнею шкіри, розташовані на тулубі та шиї і нагадують гусячу шкіру [3].

Навколонігтьові фіброми у 17–52 % пацієнтів є облігатною ознакою ТС і можуть бути єдиною шкірною маніфестацією синдрому. Виявляються пухлиноподібними утвореннями кольору нормальної шкіри, що «зростають» на нігтьовій пластинці з боку ложа. В більшості випадків навколонігтьові фіброми з'являються у другому десятилітті життя, частіше на нижніх, аніж на верхніх, кінцівках. Мають діаметр від 1 мм до 1 см, схильні до прогресивного росту навіть після видалення [5, 9].

Частота судомних нападів становить 80–90 %. Вони виникають зазвичай у перші роки життя, аде можливі і в пубертатний період. Напади носять різноманітний характер: генералізовані, фокальні, кивальні, психомоторні [1]. Іншими ураженнями нервової системи є розумова відсталість (48 %), порушення поведінки, зміни в циклі «сон — неспання», інсомні часті і ранні пробудження, сомнамбулізм. Зміна поведінки виявляється аутизмом, гіперактивністю, агресивністю. До уражень головного мозку при ТС відносять поодинокі або множинні кіркові туберси розміром від декількох міліметрів до декількох сантиметрів, субependимозні вузли та аномалію білої речовини. З віком розмір туберсів збільшується, відбувається їхня кальцифікація

(54 % випадків). Найбільшу значущість для верифікації туберсів (95 % випадків) має магнітно-резонансна томографія (МРТ) [3].

Зміни серцево-судинної системи при ТС представлені рабдоміомами, які нерідко є першою клінічною ознакою захворювання поряд з гіпопігментними плямами. Найвища частота рабдоміом при ТС у новонароджених та дітей грудного віку. За кількістю рабдоміоми можуть бути поодинокими у вигляді вузла (рідко) або множинними, локалізуватись у всіх відділах серця. Розміри рабдоміом варіюють від декількох міліметрів до декількох сантиметрів, вони мають неправильну форму і завжди віддалені від оточуючих тканин. Зазвичай ці пухлини не порушують гемодинаміку і не мають вираженого інтрамурального росту. У 50 % новонароджених з ТС пухлину виявляють випадково під час проведення планового ехокардіографічного обстеження [8].

Патологія органів зору при ТС характеризується гамартомами сітківки очного нерва (50 % випадків). Клінічним виявом гамартом є прогресуюче зниження зору [3].

Внаслідок росту пухлин при ТС виникає дисфункція залоз внутрішньої секреції: патологія надниркових залоз (ангіоміоліптоми), поодинокі або множинні аденоми кори надниркових залоз, що призводить до синдрому надниркової недостатності (хвороба Адісона, підвищення артеріального тиску) [8]. Частота ангіоміоліпом і кіст у нирках становить 47–85 %. Рідше виникають нироклітинна карцинома, онкоцитом, а також непухлинне ураження нирок — фокальний сегментарний гломерулосклероз. Ураження нирок маніфестує здебільшого у 2–3-й декаді життя, проте клінічні симптоми можуть виявлятися і в більш ранні терміни. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) нирок ангіоміоліптоми мають вигляд ехопозитивних округлих утворень, розташованих у нирковій паренхімі [1, 3, 8].

При дослідженні ротової порожнини найтипівшими порушеннями є вузлуваті пухлини, фіброми або папіломи (в 36 % випадків), які локалізуються на передньому краї ясен, на губах, слизових оболонках щік, спинці язика і піднебінні. Можливе ураження гортані та глотки [5].

Практично у всіх хворих на ТС виявляють дефекти емалі зубів, найбільш типовими з яких є дефект у вигляді заглиблень, кількість яких варіює від 1 до 11 на кожному зубі, в середньому по 3 поглиблення на кожен зуб. Типовим виявом при ТС є поява чорних плям між зубами, які схожі на застряглу шкаралупу від насіння [8].

Зміни в кишечнику у хворих старше 20 років представлені поліпами прямої кишки (50–78 %

випадків), які виявляють при пальцевому її дослідженні та за даними іригоскопії. У 10% хворих в печінці виникають поодинокі або множинні гамартоми й ангиоміоми [8].

Патологія кісткової системи (50% хворих) виявляється ділянками склерозу склепіння черепа, частіше у лобовій або тім'яній кістках.

Найбільш типове ураження легень кістами — лімфангиоміоматоз, первинними клінічними симптомами якого є дихально-легенева недостатність і рецидивний пневмоторакс [8].

Діагностика захворювання ґрунтується на поєднанні клінічних симптомів та синдромів, які виявляють при додатковому обстеженні. Велика кількість клінічних ознак ТС, варіабельність фенотипу і той факт, що маніфестація ознак залежить від віку пацієнта, становить певні складнощі діагностики захворювання [8].

Діагностичні критерії ТС були прийняті у 1998 р. на засіданні Погоджувальної комісії в Аннаполісі (США) [13]. У 1999 р. E.S. Roach запропонував розподіл діагностичних ознак ТС на первинні та вторинні (таблиця) [3].

Згідно з діагностичними критеріями, запропонованими Міжнародною консенсусною конференцією з туберозного склерозу, діагноз ТС формулюють як «безсумнівний» або «можливий» залежно від наявності або відсутності як первинних (великих), так і вторинних (малих) клінічних симптомів. Діагноз ТС не викликає сумнівів за наявності двох первинних ознак або однієї первинної й двох або більше вторинних ознак; можливий діагноз встановлюють за наявності однієї первинної та однієї вторинної ознаки або двох та більше вторинних ознак [10, 14]. Найважливішим і достатнім для встановлення діагнозу критерієм є підтвердження патогенна мутація TSC1 або TSC2 [10].

Диференційну діагностику проводять з трихоеліомом, сириномом, синдромом базально-клітинних невисів, рожевими вуграми, міліарним дисемінованим туберкульозом, хворобою Реклінгхаузена [5, 6].

У дітей діагностика ТС може бути утрудненою або неможливою, якщо єдиним шкірним симптомом захворювання є білі плями. ТС можна сплутати з безпигментним невусом, вітиліго або пегістю. Патогномічними елементами є ангиофіброми обличчя, проте вони не виявляються до пізнього дитячого віку. Необхідно підкреслити, що уповільнення мислення і напади можуть бути відсутніми. Верифікація діагнозу необхідна навіть за наявності типових гіпопигментних плям у вигляді листя попелясто-білого кольору або «відбитка великого пальця». Для цього необхідно оцінити стан пацієнта й призна-

Таблиця. Діагностичні критерії ТС

| Первинні ознаки | Вторинні ознаки |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ангиофіброми обличчя або фіброзні бляшки на лобі | Численні поглиблення в емалі зубів |
| Нетравматичні навколонігтьові фіброми | Гамартоматозні ректальні поліпи* |
| Гіпопигментні плями (більше трьох) | Кісткові кісти** |
| Ділянка «шагреневої шкіри» | Міграційні тракти у білій речовині головного мозку |
| Множинні гамартоми сітківки | Фіброми ясен |
| Кіркові туберси | Гамартоми внутрішніх органів |
| Субепідермальні вузли | Ахроматична ділянка сітківки на очному дні |
| Гігантоклітинні астроцити | Дрібні гіпопигментні плями на шкірі за типом конфетті |
| Рабдоміоми серця | Множинні кісти нирок* |
| Лімфангиоміоматоз легень | |
| Множинні ангиоміолиполи нирок | |

Примітка. *Потребує гістологічного підтвердження; **достатньо рентгенологічного підтвердження.

чити обстеження членів його родини з використанням методу променевої діагностики [9].

Прогноз щодо одужання несприятливий: 30% пацієнтів помирають до п'ятого року життя, 50–75% — по досягненні дорослого віку. Прогноз ТС залежить від тяжкості клінічних виявів, великою мірою — від ступеня ураження нервової системи. У разі системного процесу летальний наслідок можливий у молодому віці від епілептичного статусу, інфекції, серцевої та ниркової недостатності, рідко — в результаті легеневого фіброзу, а також злоякісних пухлин ЦНС та нирок [3, 10, 12].

Специфічна терапія цього важкого і прогностично несприятливого захворювання не розроблена. Етіологічне лікування відсутнє. Підхід до лікування при ТС має бути виключно комплексним [15]. Для його діагностики проводять низку досліджень. Так, для виявлення гіпопигментних плям як найбільш раннього симптому необхідний ретельний огляд шкірних покривів з використанням лампи Вуда [2, 12]. Для підтвердження ТС субепідермальних вузлів або кортикальних горбків у мозку потрібна КТ або МРТ. З метою виявлення полікістозу нирок виконують УЗД нирок. За результатами ЕКГ можуть

бути виявлені аритмії на доклінічній стадії. Лімфангіолейміоматоз виявляють за даними КТ. Рекомендовані також офтальмологічне обстеження, тестова оцінка розвитку ЦНС, генетичне консультування [8].

Лікування захворювання симптоматичне і залежить від ураження органів. За наявності неврологічної симптоматики лікування проводить невропатолог, призначаючи протисудомні та дегідратаційні засоби. Для запобігання нападам застосовують антиконвульсантні препарати. У випадку утруднення відтоку цереброспінальної рідини виконують оперативне втручання. В дерматокосметологічній практиці застосовують електрокоагуляцію, хірургічне вирізання, лазерокоагуляцію пухлиноподібних утворень і дермабразію [5, 12].

До 2012 р. лікування ТС носило симптоматичний характер. У 2012 р. був зареєстрований протипухлинний препарат еверолімус (торгова назва «Афінітор» або «Сертикан»), який впливає на основну ланку патогенезу при ТС (є інгібітором сигнального шляху mTOR) та зменшує ріст пухлин у ЦНС і нирках (рівень доказовості I). Існують окремі праці, які вказують на те, що еверолімус також зменшує число епілептичних нападів (рівень доказовості IV) та знижує ступінь вираженості ангіофібром обличчя (рівень доказовості I). Еверолімус у формі таблеток включений у «Перелік життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів». Препарат є активним інгібітором росту і проліферації пухлинних клітин, ендотеліальних клітин, фібробластів і гладком'язових клітин кровоносних судин. «Афінітор» (еверолімус) випускається у формі диспергуючих таблеток по 2, 5, 10 мг. Призначають внутрішньо один раз на добу в один і той самий час щодня незалежно від прийому їжі [7].

У світовій практиці профілактика ТС зводиться до пренатальної діагностики. При спорадичному ТС ризик повторного народження хворої дитини становить 2%, при спадковому — 50%. Тому за наявності підозри щодо спадкового характеру ТС необхідно проводити генетичну діагностику. З цією метою можуть бути використані дані про зчеплення мутантного гена з локусом 9q34, в якому локалізований протоонкоген v-abl [12]. Разом з тим прогноз та успіх терапії залежить від ранньої діагностики даного захворювання та високого рівня знань фахівців різних спеціальностей: дерматологів, неврологів, педіатрів, кардіологів, генетиків.

Зважаючи на рідкість ТС, наводимо клінічний випадок цього захворювання (рис. 1–4).

Хворий К., 28 років, звернувся до «Polishchuk derma center» у вересні 2018 р. зі скаргами на

висипання на шкірі обличчя, шиї, спини та кистей пальців. Анамнез життя: проживає в сільській місцевості в родині з батьком, в якого, зі слів хворого, також наявний висип на шкірі обличчя і спини. Анамнез хвороби: висипання та плями на шкірі обличчя з'явилися у 13–14 років, пізніше виникли утворення на шкірі шиї і спині. Патологічний процес вражає шкіру повік, обличчя, плечей й тулуба. Під час огляду у хворого виявлено множинні пухлиноподібні утворення рожево-червоного кольору на обличчі та буро-коричневого — на спині, що мають шароподібну форму, щільну еластичну консистенцію, безболісні. Відмічено вогнище «шагреневої шкіри» в поперековому відділі хребта і нетравматичні навколонігтьові фіброми на пальцях рук розміром 0,5–0,8 мм. Для візуалізації гіпопигментних плям застосовано лампу Вуда із випромінюванням пучка світла з довжиною хвилі 360 нм, що селективно абсорбуються меланіновими клітинами шкіри. Під світлом лампи Вуда шкіра хворого виглядала тусклою, а гіпопигментні плями яскраво світилися, що свідчить про дефіцит меланіну.

Враховуючи клінічні вияви та характерні зміни на шкірі, встановлено попередній діагноз: туберозний склероз. Для уточнення діагнозу та соматичного статусу хворому запропоновано комплекс лабораторних обстежень: загальний і біохімічний аналізи крові та сечі і низку інструментальних досліджень: МРТ головного мозку та УЗД органів черевної порожнини і малого таза.

Для оцінки ураження мозку проведено МРТ на томографі Philips Inteca 1,5 T з технологією 3D в режимах T₁, T₂, FLAIR. Знімки виконано в аксіальній, сагітальній та коронарній проекціях. У хворого в обох півкулях головного мозку виявлено множинні дифузні кортико-субкортикальні ділянки патологічного МР-сигналу (гіперінтенсивні на T₂ та FLAIR33) з кістозною дегенерацією (в проекції заднього рога лівого бокового шлуночка). Субепідермальні: в правому та лівому бокових шлуночках верифіковано множинні вузли різних розмірів, найбільший — в правому бічному шлуночку з умовним діаметром 7,5 мм (гіпо-гіперінтенсивні на T₂ 33, гіпоінтенсивні на T₂ 33, помірно гіперінтенсивні на T₁ 33), що виступали в просвіт бокових шлуночків. Висновок: МР-картина, характерна для комплексу ТС.

В протоколі УЗД органів черевної порожнини: печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка без змін. Висновок езофагоскопічного дослідження: катаральний дуоденіт, антральний гіперпластичний гастрит.

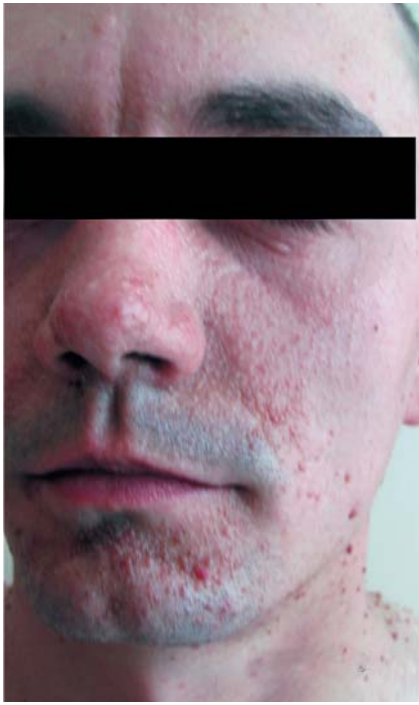


Рис. 1. Шкірні вияви ТС на обличчі



Рис. 2. Ангіофіброми на шкірі тулуба



Рис. 3. Ділянка «шагреневої шкіри» у хворого на ТС



Рис. 4. Вияви ТС на тулубі хворого

Консультація окуліста: міопія середнього ступеня правого ока. Гамартоми сітківки I типу.

За даними лабораторного дослідження на папіломовірус за допомогою методу ПЛР в режимі реального часу в уrogenітальному зішкрібі: (+) виявлено ДНК *Human papiloma virus 51* ($< 10^2$ коп./мл) — папіломавірус 51 типу. При

дослідженні титру специфічних антитіл класу IgM та IgG до EBV методом імуноферментного аналізу в сироватці крові виявлено: (+) позитивну IgG до капсидного антигену EBV (VCA IgG), індекс активності 10,17; (+) позитивну IgG до ядерного антигену Епштейна–Барр (EBNA), індекс активності 13,96. Отже, у хворого виявля-

но хронічно активну форму EBV-інфекції та вірусне ураження — папіломавірус 51 типу.

Призначено протівірусні препарати групи валцикловіру та лаферобіону. Виконано дерматокоагуляцію ангіофібром. До плану лікування рекомендовано включити «Афінитор» (еверолімум) 2 мг внутрішньо один раз на добу в один і той самий час щодня незалежно від прийому їжі.

Висновки

Вищенаведені дані свідчать про широкий спектр змін при ТС і підтверджують припущення про природу захворювання як про полісистемну багаторівневу дизнейроонтогенетичну патологію, що свідчить про необхідність її пренатальної діагностики (включаючи генетичне консультування) та своєчасне адекватне лікування.

Список літератури

1. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Н.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика.— М.: Элиста АПП «Джангар», 2001.— 96 с.
2. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катыхшева О.В. Диагностика туберозного склероза // Журн. неврологии и психиатрии.— 2015.— Т. 115, № 10.— С. 89—95.
3. Бордюгова Е.В., Конопко Н.Н., Хапченкова Д.С. Туберозный склероз: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // Здоровье ребенка.— 2013.— № 2 (45).— С. 138—142.
4. Буйлов В.М. Лучевая диагностика редкого варианта туберозного склероза // Мед. визуализация.— 2010.— № 6.— С. 69—74.
5. Голиков Д.И., Давыдова И.Б., Дубенский В.В. Болезнь Бурневилля—Прингла (клинический случай) // Журн. кожных и венерических болезней.— 2004.— № 4.— С. 10—12.
6. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей / Под ред. проф. Б.А. Беренбейна, проф. А.А. Студинина.— М.: Медицина, 1989.— 672 с.
7. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // Журн. неврологии и психиатрии.— 2014.— Т. 114, № 3.— С. 58—74.
8. Евтушенко С.К., Гагара Д.А. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейропедиатрии (научный обзор и личные наблюдения) // Междунар. неврол. журн.— 2015.— № 6 (76).— С. 12—22.
9. Кей Шу-Мей Кэйн, Александр Дж. Стратигос, Питер А. Лию, Ричард Аллен Джонсон. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник: пер. с англ. / Под ред. проф. О.Л. Иванова, проф. А.Н. Львова.— М.: Бином, 2011.— 488 с.
10. Кириллова Л.Г., Шевченко А.А., Лисица В.В., Силева Л.Ю. Пренатальная диагностика туберозного склероза — новые возможности в развитии перинатальной неврологии в Украине // Междунар. неврол. журн.— 2010.— № 7 (37).— С. 87—93.
11. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. В 4 т.— Т. 3 / Под ред. Ю.К. Скрипника.— М.: Медицина, 1996.— 432 с.
12. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей / Под ред. А.Л. Машкиллейсона.— М.: Медицина, 1990.— 560 с.
13. Милованова О.А., Ватолін К.В., Пиков М.І. та ін. Клінічний поліморфізм і питання діагностики туберозного склерозу в дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2011.— № 2 (444).— С. 35—42.
14. Милованова О.А., Калинина Л.В., Мосин И.М., Пыков М.И. Неврологические проявления и сопряженные с ними расстройства при туберозном склерозе // Неврол. журн.— 2011.— Т. 16, № 4.— С. 32—38.
15. «Орфанні захворювання в Україні. Сучасне лікування туберозного склерозу: право на повноцінне життя». Виступ учасників прес-брифінгу з нагоди відзначення Міжнародного дня обізнаності про рідкісне захворювання туберозний склероз // Укр. мед. часопис.— 2017.— № 3 (119).— С. 39—40.
16. Borkowska J., Schwartz R.A., Kotulska K., Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis // Int. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 50 (1).— P. 13—20.
17. Jozwiak J., Wlodarski P. Hamartin and tuberin modulate gene transcription via beta-catenin // J. Neurooncol.— 2006.— Vol. 79 (3).— P. 229—234.

Д.С. Полищук^{1,2}, С.И. Полищук², В.С. Полищук², О.В. Полищук¹

¹ Винницький національний медичний університет імені Н.И. Пирогова

² Polishchuk Derma Center, Хмельницький

Туберозный склероз — полисистемная патология: междисциплинарный обзор литературы, клинический случай

Туберозный склероз (синонимы: эпиллоя, болезнь Бурневилля—Прингла) характеризуется триадой симптомов: поражением кожи, судорожными припадками, слабоумием. Реже возникают опухоли центральной нервной системы (ЦНС), в основном боковых желудочков с развитием гидроцефалии, внутренних органов (рабдомиома в сердце, гамартома в почках). Патогенез туберозного склероза (ТС) обусловлен мутациями в генах TSC1 (генетический дефект хромосомы 9q34) и TSC2 (генетический дефект хромосомы 16q13), что приводит к генетическим изменениям в клетках эктодермы и мезодермы с последующей гиперплазией и нарушениями эмбриональной дифференцировки. Симптомы со стороны кожи, как правило, предшествуют системным проявлениям заболевания и наиболее часто проявляются ангиофиброматозом, гипопигментными пятнами, участками «шагреновой» кожи. К общим проявлениям относятся: гамартома сетчатки, корковые туберсы, кистозная костная рефракция, «съеденная» эмаль зубов, гингивальная фиброма, фибролейомиома легких, двусторонняя ангиолипома, кисты почек, пубертатный гипотиреоз, миокардиальная рабдомиома (80%), синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта. Выявляют изменения со стороны ЦНС: припадки (95%), субэпидермальные узлы (80%), кортикальные бугры (90%), инфантильные спазмы (70%), замедленное мышление, внутричерепная кальцификация, гигантоклеточная астроцитоза.

Дифференціальну діагностику проводять з трихоепителиомою, сирингомою, синдромом базально-клітинних невосів, розовими угрями, міліарним диссемінованим туберкульозом, болізню Реклінгхаузена.

Прогноз для выздоровлення небагатоприятний: 30% пацієнтів умирають к п'ятому року життя, 50–75% — к досягненню дорослого віку. Прогноз ТС в більшій мірі залежить від ступеня ураження нервової системи. При системному процесі летальний ісход може наступити в молодому віці від епілептичного статусу, злоякісної опухолі ЦНС і нирок.

Специфічна терапія цього важкого і прогностично небагатоприятного захворювання не розроблена. Підхід к ліченню ТС повинен бути виключительно комплексним, а лікарі, котрі безпосередньо приймають участь в менеджменті цього захворювання, повинні учитивати специфіку терапії і використовувати всі існуючі можливості для діагностики. В дерматокосметологічній практиці, крім електрокоагуляції, хірургічного висічення і лазерокоагуляції опухолевидних образів, використовують дермабразію.

Приймаючи во увагу рідкість ТС, в статті представлено випадок клінічного спостереження пацієнта з цим захворюванням.

Ключові слова: туберозний склероз, доброякісні образи (гамартоми), мутація генів.

D.S. Polishchuk^{1,2}, S.I. Polishchuk², V.S. Polishchuk², O.V. Polishchuk¹

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

² Polishchuk Derma Center, Khmelnytsky

Tuberous sclerosis — a polysystemic pathology: interdisciplinary literature review, clinical case

Tuberous sclerosis (synonyms: epiloia, Bourneville—Pringle disease) is characterized by a triad of symptoms: skin lesions, seizures, dementia. Less common are central nervous system (CNS) tumors (mainly of the lateral ventricles with the development of hydrocephalus), internal organ tumors (rhabdomyomas in the heart, hamartomas in the kidneys). Tuberous sclerosis (TS) pathogenesis due to mutations in the TSC1 (genetic defect of 9q34 chromosome) and TSC2 (genetic defect of 16q13 chromosome) genes leads to genetic changes in the ectoderm and mesoderm cells with subsequent hyperplasia and impaired embryonic differentiation.

Skin symptoms are most often manifested by angiofibromatosis, depigmented white spots, areas of shagreen skin and, as a rule, precede systemic manifestations of the disease. Common manifestations include: retinal hamartomas, cortical tubercles, cystic bone refracture, eaten tooth enamel and gingival fibromas, pulmonary fibroleiomyoma, bilateral angioliopoma, renal cysts, pubertal hypothyroidism, myocardial rhabdomyomas (80%), Wolff—Parkinson—White syndrome. Changes in the central nervous system were revealed: seizures (95%), subepidermal nodes (80%), cortical tubercles (90%), infantile cramps (70%), slowed thinking, intracranial calcification, giant cell astrocytoma.

Differential diagnosis is carried out with trichoepithelioma, syringoma, basal cell nevus syndrome, rosacea, miliary disseminated tuberculosis, Recklinghausen's disease.

The prognosis for recovery is unfavorable: 30% of patients die by the fifth year of life, 50–75% — before reaching adulthood. The prognosis of the tuberous sclerosis to a large extent depends on the degree of damage to the nervous system. In the systemic process, a fatal result can occur at a young age from epileptic status, malignant tumors of the central nervous system and kidneys.

Specific therapy for this severe and prognostically unfavorable disease has not been developed. The approach to the treatment of TS should be extremely comprehensive, and doctors who are directly involved in the management of this disease should take into account the specifics of therapy and use all available diagnostic options. Dermabrasion is also used in dermatocosmetological practice, in addition to electrocoagulation, surgical excision and laser-coagulation of tumor-like formations.

Considering the rarity of this disease, the article presents a case of clinical observation of a patient with tuberous sclerosis.

Key words: tuberous sclerosis, benign formations (hamartomas), gene mutation.

Дані про авторів:

Поліщук Дмитро Степанович, к. мед. н., асист. кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
E-mail: polishchuk.ukraine@gmail.com

Поліщук Степан Йосипович, лікар-дерматовенеролог Polishchuk Derma Center, Хмельницький

Поліщук Віра Степанівна, лікар дерматовенеролог-косметолог Polishchuk Derma Center, Хмельницький

Поліщук Ольга Василівна, к. мед. н., асист. кафедри хірургії з курсом стоматології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова