УДК: 616.5-056.7-039.42-037

**ЗНАЧЕННЯ ШКІРНОЇ СИМПТОМАТИКИ В ДІАГНОСТИЦІ ФАКОМАТОЗІВ НА ПРИКЛАДІ ХВОРОБИ БУРНЕВІЛЛЯ**

*Чернікова Л.І.*

*Харківський національний медичний університет*

*Ключові слова:* *факоматози,* *туберозний склероз, дерматологічні ознаки, діагностика*

Факоматози - це захворювання, що характеризуються комбінованими невоїдними пухлинами, гамартома декількох органів, в тому числі шкіри, очей, нервової системи та інших органів. В групу факоматозів включені туберозний склероз, нейрофіброматоз Реклінгхаузена, сосудисті факоматози, синдром базально-клітинних невусів [1].

Важливість шкірної симптоматики визначається її діагностичним значенням і візуальною доступністю для обстеження, тому лікар-дерматолог повинен чітко орієнтуватися в дерматологічних симптомах факоматозів.

В групу факоматозів були включені туберозний склероз, нейрофіброматоз Реклінгхаузена, сосудисті факоматози, синдром базально-клітинних невусів [1].

*\*Туберозний склероз (син. хвороба Бурневілля) - генетичний нейрокутанний синдром з групи факоматозів. На цей час відомо, що хвороба Бурневілля - гетерогенне, генетично детерміноване захворювання, яке характеризується гіперплазією похідних екто- і мезодерми, ураженням шкіри, нервової системи і наявністю доброякісних пухлин (гамартом) в різних органах у комбінації з розумовою відсталістю, епілепсією та іншими порушеннями. Опис клінічної картини захворювання вперше опублікував у 1880 році французький невролог D.M. Bourneville і в 1890 році британський дерматолог J.J.Pringlе. Хвороба Бурневілля успадковується за аутосомно-домінантним типом, відрізняється експресивністю, що варіює, та неповною пенетрантністю. Розвиток хвороби визначається зчепленням з локусами 9q34 (першого типу - TSC1), Ilql4-llq23 й 16р13.3 (другого типу - TSC2). Існують дані про наявність мутації гена на 12-й хромосомі. Однією з причин розглядають можливий дефект в системі репарації ДНК, про що свідчить підвищена чутливість клітин до іонізуючої радіації. У 50-75% випадків, захворювання може бути обумовлено мутаціями de novo. Частота хвороби Бурневілля становить 1:30 000 населення. Поширеність серед новонароджених варіює до 5-7 випадків на 100 000 новонароджених. Уражаються обидві статі [1-3].

Клінічні симптоми хвороби Бурневілля з'являються в перші роки життя, але можуть існувати з народження. Процес поступово прогресує, особливо в період статевого дозрівання.

Класична клінічна картина хвороби Бурневілля-Прінгля характеризується наявністю шкірних уражень, епілепсії, розумової відсталісті. Одночасно ці симптоми бувають рідко. Можливо ізольоване ураження шкіри без епілепсії та розумової відсталісті [1-3].

Ураження шкіри спостерігається в 96% випадків [1,3]. Шкірні прояви хвороби Бурневілля представлені ангіофібромами і фіброматозними вогнищами на обличчі, навколонігтьовими фібромами, шагреневими бляшками, гіпомеланотичними плямами, пігментними плямами кольору «кави з молоком». Для оптимізації діагностики хвороби Бурневілля були сформульовані діагностичні критерії, які включають первинні і вторинні ознаки захворювання [4].

За наведеними діагностичними критеріями безсумнівний діагноз хвороби Бурневілля-Прінгля ставиться в разі наявності одного або двох первинних ознак і двох вторинних ознак. Можливий діагноз при наявності однієї первинної і однієї вторинної ознаки. Можливий діагноз також за наявністю або однієї первинної ознаки, або двух (і більше) вторинних ознак [4].

Одним з найбільш частих шкірних проявів хвороби Бурневілля є гіпопігментні плями на шкірі. Вони існують з народження або з'являються в грудному віці. На першому році життя їх знаходять у 80% хворих, на другому - у 100% [1-3]. З віком спостерігається тенденція до збільшення їх числа. Переважна локалізація гіпопігментних плям - тулуб і сідниці, характерна їх особливість - асиметричність розташування. Відзначається варіабельність кількості, розміру й форми плям. Найбільш характерні з них мають обриси листа, загостреного з одного боку і закругленого з іншого, блідо-сірого або молочно-білого кольору. На світлій шкірі їх можна візуалізувати тільки за допомогою лампи Вуда. З плином часу плями можуть повільно репігментуватися. Діагностичне значення мають лише множинні елементи, особливо при поєднанні їх з епілептиформними нападами. З дитинства можуть виявлятися білі пасми волосся, вій і брів, які, як і гіпопігментні плями, є характерною ознакою хвороби Бурневілля-Прінгля.

Поряд з гіпопігментнимі плямами при хворобі Бурневілля в 15,4% випадків зустрічаються пігментні плями кольору «кави з молоком», які не відрізняється від таких у здорових осіб, але наявність їх в поєднанні з іншими симптомами допомагає в постановці діагнозу [1,3].

У 47-90% випадків ангіофіброми (застаріла назва –аденоми сальних залоз Прингля) є облігатною ознакою хвороби Бурневілля. Ангіофіброми на першому році життя з'являються тільки у 20% хворих, до трьох років - у 50%, розташовуються, зазвичай, симетрично на крилах носа, в носогубних складках і на підборідді. Вони являють собою дрібні напівкулясті плотноваті пухлиноподібні елементи, величиною 1-5 мм, тілесного, жовтувато-червоного або червонувато-коричневого кольору з блискучою, гладенькою поверхнею, яка може бути й веррукозною, вкритою телеангіоектазіями [1-3].

Великі пухлиноподібні фіброматозні осередки в області шкіри чола, волосистої частини голови, щік також є облігатною ознакою захворювання і зустрічаються у 25% хворих на хворобу Бурневілля. Фіброматозні осередки можуть бути як поодинокими, так і множинними, мають вариабельне забарвлення - від кольору нормальної шкіри до світло-коричневого, декілька виступають над навколишньою шкірою, м'якої або щільної консистенції. Вони часто з'являються вже на першому році життя і є одним з перших клінічних симптомів захворювання. Фіброзні бляшки найчастіше локалізуються на лобі. Розміри й їх кількість можуть варіювати. М'які фіброми зустрічаються у 30% хворих. Це множинні або поодинокі м'які утвореннями на ніжках, мішкоподібної форми, що ростуть на шиї, тулубі та кінцівках. Інший варіант м'яких фібром - це множинні, трохи підняті над поверхнею шкіри (і такого ж самого кольору) дрібні утворення, розміром менше 0,3 см в діаметрі, розташовані на тулубі й шиї і нагадують гусячу шкіру [2-3].

Часто зустрічаються піднігтьові і навколонігтьові фіброми (пухлини Кенена), гіпертрофічні зміни ясен. Навколонігтьові фіброми є облігатною ознакою хвороби Бурневілля, являють собою тьмяні, червоного кольору папули або вузли, що ростуть від нігтьового ложа або навколо нігтьової пластинки. Пухлина Кенена з'являється в пізньому дитячому віці і зустрічається в 17-52% випадків. У більшості випадків навколонігтьові фіброми з'являються на другому десятилітті життя. Найбільш часто вони локалізуються на ногах. Розмір їх варіює від 1 мм до 1 см в діаметрі. Гістологічно пухлина Кенена є ангіофібромою [2].

Шагренеподібні бляшки, або «шагренева шкіра», розвиваються в перше десятиліття життя приблизно у 40% хворих та у більшості випадків з'являється на другому десятилітті життя і уявляють собою сполучнотканинні невуси. Шагренеподібні бляшки можуть бути як поодинокими, так і множинними, від дрібного розміру до 10 і більше см в діаметрі, з поверхнею , що нагадує «лимонну кірку», кольору нормальної шкіри або слабо пігментовані. Переважна локалізація «шагреневої шкіри» - люмбосакральна зона [1-2].

Неврологічні симптоми можуть бути найпершими і домінуючими ознаками хвороби Бурневілля. Вони виникають раптово на тлі зовнішнього здоров'я і благополуччя у дитини без помітних дисплазій і порушень розвитку у віці 3-4 місяців у вигляді судомних нападів. Найбільш характерні судомні пароксизми, розумова відсталість, порушення поведінки, та сну [1-2]. Судомні пароксизми - один з найбільш значущих симптомів хвороби Бурневілля - спостерігаються у 80-92% хворих [2,5] і найчастіше є маніфестним симптомом захворювання. Часті напади в основному спостерігаються до 6-7-річного віку, а потім вони можуть пройти. Інколи напади тривають і в більш старшому віці. При тяжкому перебігу може розвинутися епілептичний статус з летальним результатом [1,5]. Чим раніше починається епілепсія, тим тяжче розумова відсталість [2]. Епілептичні пароксизми при хворобі Бурневілля нерідко резистентні до протисудомної терапії, можуть призводити до розвитку порушень інтелекту і поведінки і є однією з головних причин інвалідності у дітей з хворобою Бурневілля [1,5]. Важливо знати, що далеко не всі хворі на хворобу Буреневілля страждають на епілепсію та розумову відсталість.

Найбільш типовими ураженнями головного мозку при хворобі Бурневілля є коркові туберси, субепендімальні вузли і аномалії білої речовини мозку. У верифікації уражень головного мозку при обстеженні хворих на хворобу Бурневілля використовують комп'ютерну (КТ). та магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Розвиток розумової відсталості помічається пізніше появи судомного синдрому і реєструється приблизно у 49% хворих, поступово посилюється внаслідок деструкції мозку, ураженого хворобою Бурневілля, і може досягати ступеня глибокої імбецильності. Відстає психічний розвиток, руйнуються моторні навички, порушується мова. Інтелектуальний дефект може різко поглиблюватися при розвитку психотичних порушень.

Нерідко при ураженні очей виявляють застійні соски, іноді атрофію зорових нервів. При офтальмоскопічному обстеженні більш ніж у 50% хворих спостерігається пато¬гномонічна картина ретинальної факоми. Значно рідше реєструються хоріоретиніт, зони депігментації, вроджена катаракта, вроджена сліпота. Основним симптомом є прогресуюче зниження зору [1,6].

Пухлини у внутрішніх органах у багатьох хворих не викликають клінічних симптомів, але часто виявляються на аутопсії, особливо пухлини нирок.

Зміни серцево-судинної системи при хворобі Бурневілля проявляються розвитком рабдоміом, які нерідко слугують першою клінічною ознакою хвороби Бурневілля поряд з гіпопігментнимі плямами. Найбільш висока частота рабдоміоми серця при хворобі Бурневілля спостерігається у новонароджених й дітей грудного віку [1-2,6].

Великою рідкістю є ураження легень у вигляді фіброзних пухлин, інтерстиціального фіброзу. У хворих виникають напади диспное, спонтанний пневмоторакс, кровохаркання, легенева недостатність. Описуються пухлини підшлункової залози, печінки, сечового міхура, шлунково-кишкового тракту та інших органів. На слизових оболонках зустрічаються фіброми ясен, язика, глотки, гортані [1,6].

Гіпопігментні плями при хворобі Бурневілля диференціюють з осередковою формою вітиліго, анемічним невуом, висівкоподібним лишаєм, безпігментним невусов, постзапальною гіпопігментацією. Ангіофіброми слід диференціювати з тріхолеммомою, сирингомою, внутрідермальними невоклітинними невусами. Пухлину Кенена диференціюють з простими бородавками [1-3, 6].

При діагностиці шкірних уражень не потрібно додаткових параклінічних досліджень, якщо хворий звертається з псевдоаденомами і іншими типовими добре помітними ураженнями. Вони настільки патогномонічні, що в межах рутинної діагностики зазвичай немає необхідності вдаватися до патоморфологічного дослідження. Але в той же час, знаючи про широкий спектр проявів хвороби Бурневілля, не можна зупинятися тільки на рівні дерматологічної діагностики. Хворого необхідно направити до психіатра, невропатолога, окуліста, терапевта, хірурга. Необхідно зробити електрокардіограму, рентгенографію грудної клітини, черепа, кистей і стоп, електроенцефалографію, КТ, МРТ, аналіз сечі (гематурія при ураженні нирок). Може виникнути потреба в огляді шкіри лампою Вуда при діагностуванні гіпопігментних плям. Можна зробити й патоморфологічне дослідження білих плям, якщо шкірна симптоматика представлена ​​тільки ахромічними плямами. Обов'язково проводити медико-генетичне консультування [1-2].

Прогноз для одужання несприятливий. При важких системних змінах висока летальність в дитячому і молодому віці від епілептичного статусу, серцевої, ниркової або легеневої недостатності [1]. Виразність шкірних змін не впливає на ризик залучення в процес внутрішніх органів.

Для лікування хвороби Бурневілля тривало застосовують антіконвульсанти, засоби, що знижують внутрішньочерепний тиск. Для лікування шкірних уражень застосовують електрокоагуляцію, кріодеструкцію, лазерне випромінювання з метою видалення найбільш великих елементів [2]. Описано зменшення розмірів ангіофибром від неотигазону [3]. Може бути корисна дермабразия, яку слід проводити після стабілізації процесу.

**Висновки.** Шкірні симптоми зазвичай не визначають тяжкості факоматозів, а при туберозному склерозі зустрічаються не у всіх хворих. Важливість шкірної симптоматики визначається її діагностичним значенням і візуальною доступністю для обстеження, тому лікар-дерматолог повинен чітко орієнтуватися в дерматологічних симптомах факоматозів [1]. Знання дерматологічної симптоматики факоматозів надає лікарю можливість поставити достовірний нозологичний діагноз, не вдаючись до консультативної та лабораторної допомоги.

Література:

1. Суворова К.Н. Генетически обусловленная патология кожи./ К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, В.А.Гребенников. Ростов н/Д:Изд.Ростовского университета, 1990.С.214-223

2. Вулф К. Дерматология по Томасу Фицпатрику: атлас-справочник /К.Вулф, Р.Джонсон, Д.Сюрмонд. - М., 2007.С. 538—545

3. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи./ В.Н. Мордовцев, В.В.Мордовцева. Атлас.М.: Наука. 2004. С.40-42

4. Roach E.S. Tuberous sclerosis consensus conference recommendations for diagnostic evaluation//Journal of child neurology. 1999.- V.14.- P.401-407

5. Curatolo P. Tuberous sclerosis in infantile spasm and west syndrome. Tuberous sclerosis. Ed. by O. Dulac, H.T. Chugani, B. Dalla Bemandina. W.B. Saunders. Company Ltd. London. Philadelphia. Toronto. Sydney. Tokio. 1994. P.192-202

6.Фитцпатрик Дж.Е., Елинг Дж.Л .Секрети дерматологии./Пер. С англ.- М.;СПб.: «Бином», 1999. –С.47-49

**ЗНАЧЕНИЕ КОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ В ДИАГНОСТИКЕ ФАКОМАТОЗОВ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ БУРНЕВИЛЛЯ**

Черникова Л.И.

Харьковский национальный медицинский университет

***Резюме***. В статті розглядаються клінічні і діагностичні ознаки генетичного нейрокутанного синдрому з групи факоматозів - туберозного склерозу (син. хвороба Бурневілля). Важливість шкірної симптоматики визначається її діагностичним значенням і візуальною доступністю для обстеження. Знання дерматологічної симптоматики факоматозів надають лікарю можливість поставити достовірний нозологичний діагноз.

**Ключевые слова**: факоматозы, туберозный склероз, дерматологические признаки, діагностика

**SKIN SIMPTOMS VELUE IN DIAGNOSTICS OF FACOMATOSES AT THE EXAMPLE OF BOURNEVILLE'S DISEASE**

*Chernikova L.I.*

*Kharkiv National Medical University*

***Summary***. The article deals with the clinical and diagnostic features of the genetic neurocutaneous syndrome from the group of facomatosеs known as tuberous sclerosis (a syn. Bourneville disease ). The importance of skin symptomatology is determined by its diagnostic value and visual availability for examination. Knowledge of dermatological signs of facomatoses gives the doctor the opportunity to make a reliable nosological diagnosis.

**Key words:** facomatosis, tuberous sclerosis, dermatological signs, diagnostics