Белая С.А., Лихачев С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В., Иванов С.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Belaya S., Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Kozyreva I., Ivanov S.
Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Кожные проявления туберозного склерозного комплекса у детей в Беларуси: собственные наблюдения

Skin Manifestations of the Tuberous Sclerosis Complex in Children in Belarus: Own Observations

Резюме

Туберозный склерозный комплекс (ТСК), болезнь Бурневилля, относится к факоматозам с гамартмным поражением кожного покрова, центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, с аутомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Кожные поражения встречаются, по данным различных авторов, в 90% случаев и более. Появление изменений на кожном покрове имеет возрастзависимый характер.

Цель исследования. Изучить дерматологические проявления ТСК на кожных покровах в детском возрасте в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Для изучения поражения кожи и слизистых оболочек, ассоциированных с ТСК, в детском возрасте (с 0 до 18 лет) была создана электронная база пациентов с ТСК, проживающих на территории Беларуси в период с 01.01.2015 по 31.12.2019. В ней объединена информация о 87 пациентах с диагнозом ТСК, патология верифицировалась в соответствии с обновленными критериями 2012 года. Средний возраст пациентов на момент окончания исследования составлял 9 лет и 7 месяцев [1 месяц; 17 лет 11 месяцев 29 дней]. Из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Для анализа клинических особенностей ТСК в детском возрасте было проведено ретроспективное и проспективное обследование этих пациентов. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения. Для статистического анализа были применены непараметрические методы. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Ме (25%; 75%). Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10».

Результаты. В детском возрасте в Республике Беларусь гипопигментные пятна на кожных покровах выявлены у 100% наблюдаемых пациентов, однако в качестве критерия диагностики рассматривали только у 85 детей (97,7%), медиана возраста обнаружения 1 месяц [1 месяц; 3 месяца]. Ангиофибромы на лице были у 38 пациентов (в 43,67% случаев), у 15 мальчиков (17,24%) и 23 девочек (26,43%). Достоверных различий по U-критерию не получено. Медиана возраста выявления этого клинического признака – 6 лет и 6 месяцев [5 лет; 9 лет]. Очаги «шагренево́й кожи» имелись у 24,13% пациентов. Коллагеновые невусы были выявлены у 10 мальчиков (11,49%), у 11 девочек (12,64%). Достоверных различий по критерию Манна – Уитни не было получено.

Медиана возраста выявления «шагреновой кожи» – 1 месяц [1 месяц; 1 год]. Околоногтевые фибромы наблюдались у 12 пациентов (13,79%): у 8 девочек (9,20%) и 4 мальчиков (4,59%). Медиана возраста выявления – 9 лет [7 лет и 4 месяца; 11 лет и 9 месяцев], достоверных различий по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера не получено. У 10 детей образования находились на нижних конечностях, у 2 мальчиков – на нижних и на верхних.

Выводы. Полученные данные в основном коррелируют с результатами исследований, имеющимися в доступной медицинской литературе. Достоверные различия по распространенности гипомиелотических пятен и очагов «шагреновой кожи» в исследованиях, выполненных в ФРГ, и по данным TOSCA можно объяснить широким применением лампы Вуда при осмотре пациентов в Республике Беларусь, различным средним возрастом пациентов на момент окончания исследований, разными вариантами исследований (проспективные и смешанные (проспективные и ретроспективные)).

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, ангиофибромы лица, очаг «шагреновой кожи».

Abstract

Tuberous sclerosis complex (TSC), Bourneville's disease, refers to phacomatoses with hamartomatic lesions of the skin, central nervous system, eyes, kidneys, heart, lungs and other organs, with an autosomal dominant type of inheritance with 100% penetrance and varying expressiveness. According to various authors, skin lesions occur in 90% of cases or more, one patient most often has several signs. The appearance of changes on the skin is age-dependent.

Purpose. To study the clinical signs of TSC on the skin in childhood in the Republic of Belarus.

Materials and methods. To study the lesions of the skin and mucous membranes associated with TSC, in childhood (from 0 to 18 years old), an electronic database of patients with TSC was created living in Belarus from 01.01.2015 to 31.12.2019. It combines information about 87 patients with a diagnosis of TSC, the pathology was verified in accordance with the updated criteria of 2012. The average age of patients at the end of the study was 9 years and 7 months [1 month; 17 years, 11 months, 29 days]. Of these, 43 (49.43%) are boys and 44 (50.57%) are girls. To analyze the clinical features of TSC in childhood, a retrospective and prospective examination of these patients was conducted. The data obtained during the study did not have a normal distribution. Nonparametric methods were used for statistical analysis. The results were presented in the form of a median and an interquartile interval of Me (25%; 75%). The threshold value of the significance level (p) when testing statistical hypotheses is assumed to be 0.05. Statistical processing of the obtained results was performed using the application software package Statistica 10.

Results. Hypomyelotic spots on the skin were detected in 100% of the observed 87 patients, however, only 85 children (97.7%) were considered as a diagnostic criterion, the median age of detection of hypopigmented spots is 1 month [1 month; 3 months]. Angiofibromas on the face were found in 38 patients (in 43.67% of cases), in 15 boys (17.24%) and 23 girls (26.43%). There were no significant differences in the U-criterion. The median age of detection of this clinical sign is 6 years and 6 months [5 years; 9 years]. Areas of "shagreen skin" were present in 24.13% of patients. Collagen nevi were detected in 10 boys (11.49%), in 11 girls (12.64%). There were no significant differences in the Mann – Whitney criterion. The median age of detection of "shagreen skin" is 1 month [1 month; 1 year]. Periarticular fibroids were observed in 12 patients (13.79%), in 8 girls (9.20%) and 4 boys (4.59%). The median age of detection is 9 years [7 years and; 11 years and 9 months], no significant differences were obtained according to the Mann – Whitney criterion and the exact Fisher criterion. In 10 children, the formations were on the lower extremities, in 2 boys on the lower and upper ones.

Conclusions. The data obtained mainly correlate with the results of researchers available in the available medical literature. Significant differences in the prevalence of hypomyelotic spots and areas of shagreen skin in studies performed in Germany and according to TOSCA data can be

explained by the wide use of the Wood lamp when examining patients in the Republic of Belarus, different age ranges of patients included, different study options (prospective and retrospective).

Keywords: tuberous sclerosis complex, facial angiofibromas, "shagreen skin" area.

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склерозный комплекс (ТСК), болезнь Бурневилля, относится к факоматозам с гамартмным поражением кожных покровов, центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, с аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [1–3]. Заболевание развивается в результате мутаций в генах – опухолевых супрессорах TSC2 или/и TSC1. При этом продуцируется аномальный гамартин-тубериновый комплекс, который не оказывает тормозящего воздействия на активность внутриклеточного регулятора онкогенеза – сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin), и процессы роста, деления, миграции клеток, васкулогенез выходят из-под контроля, что приводит к образованию опухолей, так называемых гамартм [4], в различных органах и тканях пациента. ТСК относится к орфанным заболеваниям с распространенностью 1:14 000–1:25 000 населения [1–3]. В Республике Беларусь у пациентов детского возраста общая заболеваемость (prevalence) ТСК составляет 3,77 в расчете на 100 000 человек, первичная заболеваемость (incidence) ТСК – 0,48 на 100 000 человек (была изучена в период с 01.01.2015 по 31.12.2019, собственные данные). В настоящее время для верификации диагноза ТСК используются диагностические критерии, рекомендованные в 2012 году Международной консенсусной конференцией по туберозному склерозному комплексу (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference) [5]. Независимым диагностическим критерием для постановки безусловного диагноза служит обнаружение патогенетических мутаций TSC1 или/и TSC2 [5]. К основным патологическим изменениям относятся гипопигментные пятна (≥ 3 , по крайней мере 5 мм в диаметре), ангиофибромы (≥ 3) лица (АФЛ) и/или фиброзные бляшки на голове, фибромы дистальных фаланг (ДФФ) (≥ 2), очаг «шагреновой кожи» (УШК), множественные гамартмы сетчатки, кортикальные дисплазии в виде туберов и радиальных миграционных линий в белом веществе головного мозга, субэпендимальные узелки, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, рабдомиома сердца, лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), ангиомиолипомы почек (≥ 2). К малым признакам относятся кожные поражения типа «конфетти», углубления в зубной эмали (> 3), фибромы полости рта (≥ 2), ахроматические участки сетчатки, множественные кисты почек и внепочечные гамартмы [5]. Для формулировки окончательного или клинически достоверного диагноза ТСК необходимо наличие двух основных критериев или одного основного и двух и более малых. Если у пациента есть один большой признак или 2 и более малых, то диагноз звучит как возможный ТСК [5].

ТСК – это нейрокожный синдром, наличие проявлений заболевания на коже или сетчатке глаза относится к обязательным симптомам для этой группы заболеваний [5]. Кожные поражения встречаются,

по данным различных авторов, в 90% случаев и более, у одного пациента чаще всего бывает несколько проявлений на коже [6]. Появление изменений на кожных покровах имеет возрастзависимый характер [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить дерматологические проявления ТСК на кожных покровах в детском возрасте (с 0 до 18 лет) в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по 31.12.2019.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения поражения кожи и слизистых оболочек, ассоциированных с ТСК, в детском возрасте была создана электронная база пациентов с туберозным склерозным комплексом, проживающих на территории Беларуси. В ней объединена информация о 87 пациентах с диагнозом ТСК: диагноз выставлялся в соответствии с обновленными критериями 2012 года. В базе 85 пациентов с диагнозом клинически достоверного ТСК, из них патология генетически верифицирована у 12 человек, и 2 человека с диагнозом безусловного ТСК без клинических признаков заболевания. Средний возраст пациентов на момент окончания исследования составлял 9 лет и 7 месяцев [1 месяц; 17 лет 11 месяцев 29 дней]. Из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Медиана возраста диагностики ТСК – 1 год и 4 месяца [6 месяцев; 6 лет и 1 месяц]. У 80,46% (70 человек) – спорадическая форма ТСК, у 17 пациентов (19,54%) – семейные случаи. Часть первичных сведений о пациентах с ТСК была получена в результате запросов, отправленных врачам-педиатрам и детским неврологам г. Минска и регионов Республики Беларусь. Более чем в 35% случаев первичный диагноз ТСК был установлен при обращении пациентов по поводу симптоматической эпилепсии в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При создании электронной базы также были использованы данные пациентов, которые состоят на учете в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГиИ). У пациентов при верификации диагноза использовались 2 и более основных клинических признака 2 и более пораженных систем, в большинстве случаев были признаки поражения кожи и ЦНС. Для анализа клинических особенностей ТСК в детском возрасте было проведено ретроспективное и проспективное обследование 87 пациентов.

Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, поэтому для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) – для независимых групп, критерий Вилкоксона (T-критерий) – для зависимых групп, критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий) – для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (R) – для оценки взаимосвязи между показателями [8, 9]. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Ме (25%; 75%) [8, 9]. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05 [8, 9]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10», лицензия STA999K347156-W.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Гипопигментные пятна у пациентов с ТСК

В детском возрасте в Республике Беларусь гипопигментные пятна на кожных покровах выявлены у 100% наблюдаемых пациентов, однако в качестве критерия диагностики рассматривали только у 85 детей (97,7%), медиана возраста обнаружения – 1 месяц [1 месяц; 3 месяца]. Возраст выявления пятен был уточнен у родителей пациентов старшего возраста, кожный покров младших детей был осмотрен с лампой Вуда. У младенцев со светлой кожей они очень деликатны и мало отличались от цвета окружающих кожных покровов, при подозрении на ТСК исследование кожи в ультрафиолетовом диапазоне значительно облегчало выявление гипопигментных пятен у детей [4]. В формулировке критериев ТСК в 2012 г. было четко определено, что наличие 3 и более гипопигментированных пятен является основным признаком со стороны кожи, потому что одно или два поражения относительно часто встречаются в общей популяции [10]. Со схожей ситуацией мы встретились при обследовании пациентов с ТСК в Республике Беларусь – в 2 случаях были только 1 и 2 гипомиелотических участка, что не позволило отнести их к основному критерию.

У пациентов с ТСК гипопигментные пятна являются наиболее часто встречаемым патологическим изменением на кожных покровах, частота – от 53,5% до 97,2% по данным разных авторов [11]. Располагаются обычно на туловище и конечностях асимметрично, по форме напоминают

Рис. 1. Гипомиелотическое пятно на кожном покрове в поясничной области – А; гипомиелотическое пятно на кожном покрове передней поверхности грудной клетки – В

Fig. 1. Hypomylotic spot on the skin in the lumbar region – А; hypomylotic spot on the skin of the anterior surface of the chest – В

листья ясеня, иногда отпечаток большого пальца [12]. В большинстве случаев идентифицируются при рождении и в возрасте до 1 месяца [13]. К характерным признакам ТСК на волосах относятся обесцвеченные участки ресниц и бровей, пряди волос (полиозис) [4], эти участки депигментации относятся к гипопигментным пятнам и при подсчете суммируются с гипомиелотическими пятнами на коже [5]. Гипопигментные пятна, ассоциированные с ТСК, нуждаются в дифференциальной диагностике с заболеваниями, при которых могут быть схожие элементы на кожных покровах: витилиго, синдром Ваарденбурга, пегость (Piebaldism), синдром Фогта – Коянаги, гипомеланоз Ито, Nevus depigmentosus, Nevus anemicus, синдром Блоха – Сульцбергера, синдром Гольтца, синдром Луи-Бар, синдром Олье [4].

Для всех перечисленных заболеваний имеются особенности формы, расположения и количества гипомиелотических участков и различные сочетания с симптомами со стороны других органов и тканей [4]. Различные признаки у этих заболеваний и при гистологических исследованиях. Для гипомиелотических участков при ТСК характерно нормальное количество меланоцитов с одновременным снижением числа, размеров и меланизации меланосом в этих клетках в сравнении с неизменной кожей [13].

Ангиофибromы лица (АФЛ) у пациентов с ТСК

При изучении кожного покрова у пациентов с ТСК в детском возрасте в Республике Беларусь АФЛ были отмечены у 38 пациентов (в 43,67% случаев). Медиана возраста выявления – 6 лет и 6 месяцев [5 лет; 9 лет]. АФЛ были выявлены у 15 мальчиков (17,24%) и 23 девочек (26,43%). Достоверных различий по U-критерию не получено.

Рис. 2. Ангиофибromы лица

Fig. 2. Angiofibromas of the face

АФЛ относятся к наиболее очевидным кожным проявлениям ТСК из-за нахождения на открытых участках кожи пациента. Впервые были описаны в 1835 г. Пьером Франсуа Оливом Райе [14], в 1880 г. Дезире-Маглуаром Бурневиллем были названы как изменения по типу *acne rosacea* [15], входили в триаду клинических признаков туберозного склероза, сформулированную в 1908 г. Н. Vogt под названием "*adenoma sebaceum*" [16]. Выглядят как розоватые или коричневатые папулы, при появлении размером от 1 до 4 мм в диаметре, расположенные симметрично на носу и щеках, с постепенным увеличением количества и размеров во время роста пациента, особенно в подростковом периоде, склонны к сливанию и инфицированию [4]. Частота АФЛ, по данным разных исследователей, – от 57,3% до 75% в зависимости от преимущественных возрастных категорий включенных в исследования пациентов [13, 17, 18].

Увеличенное количество расширенных капилляров в сосочковом слое кожи и большое количество звездчатых и веретеновидных фибробластов в дермальном коллагене характерны для гистопатологического исследования АФЛ, ассоциированных с ТСК [19]. Молекулярный анализ показывает увеличение белка pS6 в фибробластах из ангиофибром по сравнению с дермальными фибробластами из нормально выглядящей кожи, что служит доказательством дизрегуляции сигнального пути mTOR в этих клетках из-за мутаций в генах TSC2 или/и TSC1 при ТСК [20].

Tyburczy и соавторы в 2014 году опубликовали результаты исследований, в которых доказали, что солнечное излучение в ультрафиолетовом диапазоне является причиной вторичных мутаций в генах TSC2 и TSC1 в клетках кожных покровов и относится к провоцирующим факторам для развития ангиофибром у пациентов. Авторы предположили, что ограничение воздействия излучения этого диапазона на кожу детей и взрослых с ТСК может уменьшать частоту и тяжесть этих проявлений [21]. АФЛ высоко патогномичны для ТСК, однако единичные ангиофибромы очень редко могут встречаться в популяции в целом [4].

Редкое расположение ангиофибром у пациентов с ТСК

Собственное наблюдение: пациент К., девочка 10 лет, с диагнозом туберозный склерозный комплекс, клинически достоверный, с наличием пятен депигментации, ангиофибром на лице, очага «шагреневой кожи», рабдомиом сердца, эпидермальных узелков и туберов по данным МРТ головного мозга. Симптоматическая эпилепсия с наличием частых ежедневных серийных асимметрических тонических спазмов, миоклонических и гипомоторных припадков (клинический симптомокомплекс синдрома Леннокса – Гасто), фармакорезистентное течение. Выраженные нарушения психо-речевого развития и особенности поведения аутистического спектра. В 9-летнем возрасте дочери мама сообщила о появлении единичной папулы на наружных половых органах у дочери размером 4 мм, цвета окружающих тканей, в течение года появилось множество этих образований и отмечен их рост. У пациентки имеется склонность к мастурбации, после одного из эпизодов из образования было кровотечение, которое было прекращено при помощи гемостатической губки. Бактериологический анализ исключил инфекционную природу образований. Гистологическое исследование не проводилось. По внешнему виду и по склонности к кровотечению можно предположить, что

Рис. 3. Образования в промежности у пациентки 10 лет с ТСК

Fig. 3. Formations in the perineum in a 10-year-old patient with TSC

образование, скорее всего, является проявлением ТСК и относится к ангиофибромам.

В современных источниках также имеются сведения о более редком расположении ангиофибром на теле у пациентов с ТСК. Nathan и соавторы в 2016 г. сообщили о папулах на сосках и/или ареолах у 11 взрослых пациентов (10 женщин, 1 мужчина; средний возраст – 41 год [диапазон 21–71 год]), которые появились в среднем в возрасте 33 лет. Гистопатологические исследования этих образований показали их соответствие характеристикам ТСК-связанных ангиофибром лица. Авторы считают, что описанные ими ангиофибромы являются проявлением ТСК у взрослых [22].

Фиброзные бляшки на голове у пациентов с ТСК

В Республике Беларусь фиброзные бляшки на голове (Fibrous cephalic plaques, FCP) или на лбу отмечены у 2 пациентов мужского пола (2,30%). Родители сообщили, что эти образования были у детей с рождения. Такое небольшое количество пациентов с этим клиническим критерием ТСК в нашем исследовании объясняется средним возрастом включенных детей (9 лет и 7 месяцев), по данным авторов, изучавших эти проявления у взрослых пациентов, фиброзные бляшки встречаются примерно в трети случаев [23].

Оценить истинное распространение бляшек на лбу среди пациентов с ТСК весьма сложно в связи с выраженным косметологическим дефектом – очень часто они удаляются в детстве хирургическим путем. Гистопатологически подобны АФЛ [24]. В современной медицинской литературе появились сведения об ограниченном времени проявления АФЛ и

Рис. 4. Фиброзная бляшка на волосистой части головы – А; фиброзные бляшки на боковой поверхности лица – В

Fig. 4. Fibrous plaque on the scalp – А; fibrous plaques on the side of the face – В

фиброзных головных бляшек у пациентов с ТСК. Постепенную инволюцию их в пожилом возрасте авторы объясняют естественным распадом коллагена как частью процесса старения организма [24].

Очаги «шагреневой кожи»

У пациентов в Республике Беларусь очаги «шагреневой кожи» (ОШК) были выявлены у 21 человека (24,13%), медиана возраста обнаружения шагреневой кожи – 1 месяц [1 месяц; 1 год]. Эти коллагеновые невусы были отмечены у 10 мальчиков (11,49%), у 11 девочек (12,64%), достоверных различий по критерию Манна – Уитни не получено. У большинства это солитарные образования, расположенные в поясничной области, у 1 пациентки множественные коллагеномы находятся на руке, у двух детей гиперпигментированные шагреневые пятна имеются на верхней трети передней поверхности грудной клетки и на боковой поверхности шеи.

ОШК классически выглядят как твердая бляшка неправильной формы, с текстурой образования типа «свиной кожи» или «корки апельсина», обычно цвета окружающих кожных покровов или розового, могут быть гипо- или гиперпигментированными [5]. Относятся к соединительнотканым коллагеновым невусам и характеризуются наличием утолщенных, дезорганизованных пучков коллагена в ретикулярной дерме и уменьшенным числом эластиновых волокон при гистологическом исследовании [25]. Присутствуют примерно у 21–83% пациентов с ТСК [5, 25]. Длинная ось шагреневых пятен имеет тенденцию располагаться по линиям Лангера (линиям натяжения кожи). В 40% случаев взрослые

Рис. 5. Очаг «шагреневого кожи» (крупное пятно) в поясничной области

Fig. 5. A focus of «shagreen skin» (a large spot) in the lumbar region

Рис. 6. Гиперпигментированное среднее шагреневое пятно на боковой поверхности шеи

Fig. 6. Hyperpigmented middle shagreen spot on the side of the neck

пациенты обозначили возраст появления очагов шагреновой кожи до 10 лет при максимуме до 4 [25]. В случае наличия у пациента только соединительнотканых невусов и/или ангиофибром нужно провести дифференциальный диагноз с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1), с синдромом Birt – Hogg – Dube, с семейным кожным коллагенозом, эруптивной коллагеномой, со сториформной коллагеномой (маркером синдрома Коудена (Cowden syndrome)) [25].

Околоногтевые фибромы, ассоциированные с ТСК

Околоногтевые фибромы, так называемые опухоли Козна, относятся к фибромам дистальных фаланг (ДФФ). Во время нашего исследования околоногтевые фибромы наблюдались у 12 пациентов (13,79%): у 8 девочек (9,20%) и 4 мальчиков (4,59%). Медиана возраста выявления – 9 лет [7 лет и 4 месяца; 11 лет и 9 месяцев], достоверных различий по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера не получено. У 10 детей образования находились на нижних конечностях, у 2 мальчиков – на нижних и на верхних.

Опухоли Козна, по данным различных авторов, встречаются у 15–52% пациентов с ТСК [13], дебютируют во втором десятилетии жизни, чаще располагаются на нижних конечностях, выглядят как узелки цвета кожи или красные, размером от 1 мм до 1 см в диаметре. Более характерны для женского пола [12].

A

B

Рис. 7. Дистальные фибромы на верхних конечностях – А; околоногтевая фиброма – В

Fig. 7. Distal fibroids on the upper extremities – A; near the nail fibroma – B

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о возрасте выявления и/или возникновения патологических изменений на коже, о распространенности этих признаков, с учетом пола, среди детей с ТСК в Республике Беларусь в основном коррелируют с результатами исследований, имеющимися в доступной медицинской литературе. Имеются некоторые отличия. При сравнении распространенности кожных проявлений у детей с ТСК в Федеративной Республике Германия (ФРГ) на основании данных, опубликованных в 2018 г. [26], и в Республике Беларусь были получены достоверные различия по точному критерию Фишера по наличию у пациентов гипопигментных пятен и ОШК. Сравнительная характеристика кожных проявлений у пациентов детского возраста в ФРГ и в Республике Беларусь представлена в табл. 1.

Это можно объяснить включением в исследование, проведенное в ФРГ, 26,7% пациентов с возможным диагнозом ТСК (в Республике Беларусь в исследование были включены пациенты только с достоверным диагнозом ТСК) и проспективным характером наблюдения в течение 2 лет в ФРГ (возрастзависимые признаки поражения кожных покровов в периоде наблюдения могли еще не появиться).

Значительным событием в популяризации знаний о ТСК были создание и публикация в 2017 году Реестра туберозного склероза для повышения осведомленности о болезнях (TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)), в котором доступны данные о 2093 пациентах (1009 мужчин и 1084 женщины) из 170 центров из 31 страны [17]. Средний возраст – 13 лет (диапазон 0–71), из них 63,3% – пациенты детского возраста [17]. При сравнении данных TOSCA и эпидемиологического исследования в Республике Беларусь получены достоверные различия по χ^2 при сравнении показателей распространенности гипопигментных пятен. Распространенность кожных проявлений ТСК у пациентов по данным TOSCA и в Республике Беларусь отражена в табл. 2.

Более высокая распространенность гипопигментных листовидных пятен у пациентов в Республике Беларусь, возможно, была связана с применением при осмотре пациентов лампы Вуда (Wood's lamp). Распространенность исследования кожных покровов в ультрафиолетовом диапазоне пациентов, включенных в TOSCA, авторами не обсуждалась [17].

Таблица 1
Сравнительная характеристика распространенности кожных проявлений ТСК у детей в ФРГ и в Республике Беларусь

Table 1
Comparative characteristics of the prevalence of skin manifestations of TSC in children in Germany and in the Republic of Belarus

Критерий / Criterion	Федеративная Республика Германия / Federal Republic of Germany	Республика Беларусь / Republic of Belarus	p
Кожные проявления / Skin manifestations			
Гипопигментные пятна / Hypopigmented spots	46/86 (53,5%)	87/87 (100%)	0,006*
«Шагреновая кожа» / "Shagreen skin"	3/86 (3,5%)	21/87 (24,13%)	0,0004*

Примечание: * различия достоверны по точному критерию Фишера.
Note: * the differences are valid according to the exact Fisher criterion.

Таблица 2

Сравнительная характеристика распространенности клинических кожных критериев ТСК по данным TOSCA и в Республике Беларусь

Table 2

Comparative characteristics of the prevalence of skin criteria of TSC according to TOSCA in the Republic of Belarus

Критерий / Criterion	TOSCA	Республика Беларусь / Republic of Belarus	Статистически значимая по χ^2 p / Statistically significant by χ^2 p
Кожные проявления / Skin manifestations			
Гипопигментные пятна / Hypopigmented spots	1399/2093 (66,8%)	87/87 (100%)	0,009*
«Шагреновая кожа» / "Shagreen skin"	573/2093 (27,4%)	21/87 (24,13%)	0,61
Ангиофибромы лица / Facial angiofibromas	1199/2093 (57,3%)	38/87 (43,67%)	0,17
Ангиофибромы тела / Body angiofibromas	350/2093 (16,7%)	12/87 (13,8%)	0,54

Примечание: * различия достоверны по χ^2 .

Note: * the differences are significant for χ^2 .

Терапия кожных проявлений ТСК

В соответствии с международными рекомендациями необходимо лечить любое уродующее и/или прогрессирующее проявление ТСК на кожных покровах у пациента, используя хирургические методы, лазеро-лечение, местные ингибиторы mTOR в различных сочетаниях в зависимости от клинической картины [12].

Терапия кожных симптомов, ассоциированных с ТСК, разделилась на две эпохи:

- симптоматическое лечение в виде различных хирургических методов, в том числе с применением абляционной лазерной хирургии;
- современная комплексная терапия с использованием системного и/или местного применения ингибиторов mTOR [12].

Хирургия кожных критериев ТСК весьма эффективна, ограничения ее применения связаны с хирургическими рисками, необходимостью в некоторых случаях в общей анестезии, рецидивами симптомов [12].

Системное применение ингибиторов mTOR при наличии у пациентов растущей субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомы, ангиомиолипом почек, лимфангиолейомиоматоза легких минимизирует у них кожные проявления. При плановых оперативных вмешательствах по поводу кожных симптомов может способствовать хирургическим осложнениям и препятствовать заживлению ран. Поэтому на современном этапе при лечении поражений кожи рекомендовано применение местных ингибиторов mTOR. Применение рапамицина в виде мазей, гелей, растворов и кремов с концентрацией от 0,003% до 1% было эффективно в 94% описанных случаев, при продолжительном лечении не наблюдалось рецидивов (самая большая длительность составила 30 месяцев), побочные эффекты были редки, в основном в виде раздражения кожи (при применении растворов). При местном применении вазелиновой мази, содержащей 0,4% эверолимуса, фоточувствительность в месте нанесения была в течение 2 дней, последующее применение в течение 6 месяцев было эффективным и хорошо переносилось [12].

Результаты местного применения ингибиторов mTOR очень впечатляющие, однако отсутствие четких рекомендаций по их применению при всех проявлениях ТСК на коже сдерживает распространение этого метода лечения.

Кожные проявления у пациентов в детском возрасте в Республике Беларусь подвергались лазеролечению в подростковом возрасте у 2 пациентов. Местная терапия с использованием наружных лекарственных средств, содержащих ингибиторы mTOR, не проводилась. При системном применении ингибиторов mTOR (эверолимуса) у 8 пациентов родители отметили во всех случаях побледнение ангиофибром на лице, уменьшение их количества не отмечено.

■ ВЫВОДЫ

Впервые изучены особенности кожных проявлений у пациентов в детском возрасте с ТСК в Республике Беларусь.

В детском возрасте гипопигментные пятна на кожных покровах выявлены у 100% наблюдаемых пациентов, однако в качестве критерия диагностики рассматривали только у 85 детей (97,7%), медиана возраста обнаружения – 1 месяц [1 месяц; 3 месяца]. Ангиофибромы на лице были у 38 пациентов (в 43,67% случаев): у 15 мальчиков (17,24%) и 23 девочек (26,43%). Достоверных различий по U-критерию не получено. Медиана возраста выявления этого клинического признака – 6 лет и 6 месяцев [5 лет; 9 лет].

Очаги «шагреновой кожи» имелись у 24,13% пациентов. Коллагеновые невусы были выявлены у 10 мальчиков (11,49%), у 11 девочек (12,64%). Достоверных различий по критерию Манна – Уитни не было получено. Медиана возраста выявления «шагреновой кожи» 1 месяц [1 месяц; 1 год].

Околоногтевые фибромы наблюдались у 12 пациентов (13,79%): у 8 девочек (9,20%) и 4 мальчиков (4,59%). Медиана возраста выявления 9 лет [7 лет и 4 месяца; 11 лет и 9 месяцев], достоверных различий по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера не получено. У 10 детей образования находились на нижних конечностях, у 2 мальчиков – на нижних и на верхних.

Полученные данные о клинических признаках ТСК на кожных покровах у детей в Республике Беларусь в основном коррелируют с результатами исследований, имеющимися в доступной медицинской литературе.

Достоверные различия по распространенности гипомелотических пятен и очагов «шагреновой кожи» в исследованиях, выполненных в ФРГ, и по данным TOSCA можно объяснить широким применением лампы Вуда при осмотре пациентов в Республике Беларусь, различным средним возрастом пациентов на момент окончания исследований, разными вариантами исследований (проспективные и смешанные (проспективные и ретроспективные)).

Комплексное лечение кожных проявлений ТСК с применением ингибиторов mTOR и хирургических методик снижает психологическую травматизацию пациентов, минимизирует нежелательные явления после применяемых способов терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aikardi Z. (2011) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Zabolevaniya nervnoi sistemi u detei* [Diseases of the nervous system in children]. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119. (in Russian)
2. Petruhin A. (2008) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Klinicheskaya detskaya nevrologiya* [Clinical pediatric neurology]. Moscow: Publishing House "Medicine", pp. 532–540. (in Russian)
3. Muhin K., Petruhin A., Holin A. (2011) Tuberoznii skleroz [Tuberous sclerosis]. *Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromi u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServisLtd., pp. 176–222. (in Russian)
4. Dorofeeva M. (2012) *Tuberoznii skleroz* [Tuberous sclerosis]. Moscow: Izdatel'stvo Practical medicine, pp. 1–240. (in Russian)
5. Northrup H., Kruger D.A., on behalf of the International Consensus Group on Comprehensive Management of Tuberous Sclerosis (2013) *Updating the criteria for the comprehensive diagnosis of tuberous sclerosis: recommendations of the 2012 International Consensus Conference on Complex Tuberous Sclerosis*. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
6. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. (2008) Tuberous sclerosis. *Lancet*, vol. 37, pp. 68–657.
7. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V. (2012) Chapter 61: Neurofibromatosis and Tuberous Sclerosis, 925–942, Copyright Elsevier 2012. *Dermatology*, vol. 1, no 2776, pp. 925–942.
8. Glantz S. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl.* [Medical and biological statistics: trans. from English]. Moscow: Practice, 1998, p. 459. (in Russian)
9. Rebrova O. (2002) *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera, 2002, p. 312. (in Russian)
10. Vanderhoof S., Francis J., Pagon R., Smith L., Sybert V. (1996) Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr*, vol. 129, pp. 355–361.
11. Józwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. (1998) Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol*, vol. 37, pp. 911–7. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x
12. Cardis M.A., DeKlotz C.M.C. (2017) *Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role*. doi: 10.1136/archdischild-2016-312001
13. Józwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. (1998) Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol*, vol. 37, pp. 7–911. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x
14. Rayer P.F.O. (1835) *Traite theorique et pratique des maladies de la peau*. Paris: J.B. Bailliere.
15. von Recklinghausen F. (1862) Eim Herz von einem Neugeborene welches mehrere theils nach aussen, theils nach den Hohlen pro-minirende Tumoren (Myomen) trug. *Monatschr Geburtshelld*, no 20: 1–2.
16. Crino P., Nathanson K., Henske E. (2006) The tuberous sclerosis complex. *Medicine*, vol. 355, no 13, pp. 1345–1356.
17. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E., and on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators (2017) Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, no 2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-522
18. Schwartz R.A., Fernández G., Kotulski K. (2007) Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *Acad. Dermatol*, vol. 57, pp. 189–202. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.004
19. Li S., Takeuchi F., Wang J.A. (2005) MCP-1 overexpressed in tuberous sclerosis lesions acts as a paracrine factor for tumor development. *Exp Med*, vol. 202, pp. 24–617.
20. Li S., Takeuchi F., Wang J.A. (2008) Mesenchymal-epithelial interactions involving epiregulin in tuberous sclerosis complex hamartomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, pp. 44–3539.
21. Tyburczy M.E., Ji-an Wang, Li Sh., Thangapazham R., Chekaluk Y., Moss J., Kwiatkowski D.J., Darling Th.N. (2014) Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex. *Human Molecular Genetics*, vol. 23, no 8, pp. 2023–2029. Available at: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt597>.
22. Nathan N., Tyburczy M.E., Hamieh L. (2016) Nipple angiofibromas with loss of TSC2 are associated with tuberous sclerosis complex. *Invest Dermatol*, vol. 136, no 2, pp. 535–538.
23. Oyerinde O., Buccine D., Treichel A., Hong C., Lee C.R., Moss J., Darling T.N. (2018) Fibrous cephalic plaques in tuberous sclerosis complex. *Acad Dermatol*, vol. 78, no 4, pp. 24–717.
24. Kirk C.W., Donnelly D.E., Hardy R., Shepherd Ch.W., Morrison P.J. (2020) Natural history of a fibrous cephalic plaque and sustained eight decade follow-up in an 80 year old with tuberous sclerosis complex type 2. *Ulster Med*, vol. 89, no 1, pp. 14–16.
25. Bongiorno M.A., Neera Nathan, Oyetewa Oyerinde, Ji-an Wang, Lee Chyi-Chia R., Brown G.Th., Joel Moss J., Darling Th.N. (2017) Clinical Characteristics of Connective Tissue Nevi in Tuberous Sclerosis Complex With Special Emphasis on Shagreen Patches. *JAMA Dermatol*, vol. 153, no 7, pp. 660–665. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0298
26. Ebrahimi-Fakhari D., Mann Lilian Lisa, Graf N., von Kries R., Heinrich B., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M. (2018) Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*, no 13. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y.

Подана/Submitted: 13.09.2021

Принята/Accepted: 24.09.2021

Контакты/Contacts: bela.sveta@mail.ru