

## НЕЙРОКУТАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Задионченко Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

Казакова Полина Олеговна, студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

**Аннотация:** научный реферат посвящен некоторым аспектам нейрокутаных заболеваний: классификации и дифференциальной диагностике, описана клиника наиболее часто встречающихся в практике дерматолога факоматозов: болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1 типа) и нейрофиброматоз 2 типа, а так же другие нейрофиброматозы (сегментарный нейрофиброматоз 1 типа, семейные пятна цвета "кофе с молоком" и шваноматоз). Представлены данные о наследственных ангиоматозах и бластоматозах с ярко выраженной прогрессирующей неврологической симптоматикой, таких как туберозный склероз (болезнь Прингла-Бурневилля), болезнь Штурге-Вебера, болезнь Луи-Бар, гипомеланоз Ито. Подробно разобран дифференциальный диагноз, с позиции врача дерматолога, указаны особенности диагностики с обычными дерматологическими патологиями: мягкие фибромы, псориаз, отрубевидный лишай, витилиго, лейкодерма, атрофия Пазини-Пьерини.

**Ключевые слова:** факоматозы, нейрофиброматоз 1 типа, нейрофиброматоз 2 типа, туберозный склероз.

Каждому из нас приходится встречать на улице людей с выраженными изменениями лица или тела, кожа которых покрыта узлами, буграми или какими-либо другими дефектами, увиденное вселяет в нас страх, чувство неприязни и отвращения, а так же другие негативные эмоции.

Работая врачом, подобные встречи могут быть более регулярными, однако в этом случае мы обязаны распознать характер недуга и оказать соответствующую помощь. Особенно это касается лиц, которые посвятят свою жизнь специальности дерматовенерология. Необходимо иметь определенный алгоритм действий, что бы не растеряться в этой ситуации, и своевременно определиться с диагнозом, назначить соответствующие диагностические и лечебные мероприятия.

В первую очередь важно определиться с нозологической группой. В данном случае речь пойдет о нейрокутаных синдромах (заболеваниях), которые иначе называются факоматозы.

Это условно выделенная группа болезней, не объединенных каким-либо общим или сходным звеном патогенеза. Общей чертой для них является лишь поражение кожи и нервной системы.

По данным литературы единой классификации не существует, однако ниже приведена рабочая классификация, которая успешно используется клиницистами.

## Рабочая классификация [3]

### Наследственные ангиоматозы:

- Энцефалотригеминальный ангиоматоз (болезнь Штурге-Вебера)
- Цереброретинальный ангиоматоз (болезнь Гиппеля-Линдау)
- Атаксия-телеангиоэктазия (болезнь Луи-Бар)

### Наследственные бластоматозы:

- Туберозный склероз (болезнь Прингла-Бурневилля)
- Нейрокожный меланоз
- Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

Факоматозы разделены на две основные группы: наследственные ангиоматозы и бластоматозы. Таким образом, речь будет идти о врожденных сосудистых и нейрогенных мальфармациях, каждая из которых имеет свои особенные дерматологические изменения.

Вторым важным действием врача дерматолога является умение увидеть и соотнести кожные изменения с соответствующей нозологией.

Большинство нейрокутаных заболеваний имеет ряд характерных кожных изменений, которые могут встречаться и при других банальных дерматозах, таких как псориаз, витилиго, новообразования и т.д.

К наиболее частым и значимым изменениям кожи при факоматозах можно отнести линейные невусы сальных желез, а так же невусы, имеющие красивое название "пламенные" или "портвейные", характерные для энцефалотригеминального ангиоматоза.

Не стоит забывать про нейрофибромы и мягкие фибромы кожи, с появлением которых и ассоциируются у многих врачей нейрофиброматозы.

Не менее распространенными симптомами нейрокутаных заболеваний являются участки "шагреновой кожи", наиболее часто выявляемые при врожденной нейроэктомезодермальной дисплазии.

Менее значимые проявления кожных изменений, описания которых мы коснемся далее, так же могут навести клинициста на правильный диагноз.

Далее в работе будет подробно рассмотрена клиническая картина некоторых нейрокутаных заболеваний и особенности кожного статуса.

## **Нейрофиброматоз**

Нейрофиброматоз – это нейрокожные синдромы, которые характеризуются сочетанием поражения нервной системы, кожных покровов и внутренних органов.

В практике существует разделение на нейрофиброматоз 1 и 2 типов, отдельно выделяют сегментарный нейрофиброматоз, семейные пятна типа « кофе с молоком» и шваноматоз.

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена) ассоциируется изменениями в гене « NF1», что приводит к диспластической или неопластической пролиферации клеток.

Для постановки диагноза нейрофиброматоза 1 типа существуют определенные диагностические критерии (табл.1), которых необходимо не менее двух. При осмотре больного с подозрением на этот диагноз особое внимание необходимо уделить характеру и количеству пятен и нейрофибром.

Табл.№ 1. **Диагностические критерии Нейрофиброматоза 1 типа**

<b>(для постановки диагноза необходимо наличие не менее двух критериев)</b>	
• 6 или более "кофейных" пятен диаметром свыше 5 мм у детей в предпубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном периоде	• 2 или более узелка Лиша (Lisch)
• 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма	Глиома зрительного нерва
Гиперпигментация(веснушки) подмышечных или паховых областей	Различные костные изменения, такие как сфероидная дисплазия, истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового
• Наличие НФ-1 у прямых родственников	

Пятна цвета «кофе с молоком» - самый ранний симптом болезни. Они появляются уже на первом году жизни и представлены скоплением меланоцитов, происходящих из нервных корешков. Размер, форма, контур и локализация пятен весьма разнообразны. По мере взросления ребенка, пятна увеличиваются в размерах от 5 мм до 1,5 см, локализуются на любой части тела, но крайне редко располагаются на лице. При этом не сопровождаются субъективными ощущениями.

Весьма любопытен в клиническом плане симптом гиперпигментации подмышечных или паховых областей.

Более привычное расположение гиперпигментированных пятен бывает на лице, а при нейрофиброматозе мы можем заметить их скопления в кожных складках. В отличие от эфелид, они не связаны с инсоляцией (симптом Кроува) и появляются в возрасте до 6 лет и остаются там пожизненно.

Кроме макул на кожных покровах пациента визуализируются и папулезно-узловатые образования- нейрофибромы, которые существенно нарушают эстетический вид пациента. Как правило они множественные, разнообразные по размеру и локализуются по всей поверхности тела.

По глубине залегания выделяют супрадермальные и субдермальные нейрофибромы. Состоят они из шванновских клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток, периневральных фибробластов, тучных клеток и аксонов.

Другим типом нейрофибром является плексиформная, гистологически, она повторяет состав простых нейрофибром, однако, в отличие от них, поражение охватывает весь нерв со всеми ветвями и возникает инфильтрация подлежащих мягких тканей.

Супрадермальные нейрофибромы мягкие по консистенции и подвижные, имеют широкое основание или ножку, размер их варьируется от нескольких миллиметров до метра в диаметре. при поглаживании кожи с такими элементами возникает ощущение "петлицы". При наличии таких нейрофибром, кожа приобретает фиолетовый оттенок.

Субдермальные нейрофибромы более плотной «резиновой» консистенции, неподвижные и овальные, размером от нескольких миллиметров до 3-4 см в поперечнике. Интересно, что субдермальные формы локализованные на шее, при пальпации напоминают бусы, из-за чего их легко перепутать с лимфатическими узлами. К сожалению, довольно часто данный вариант нейрофибром появляется на внутренних органах, сдавливая нервы, кровеносные и лимфатические сосуды, что провоцирует болевой синдром и приводит к лимфостазу. Возникают отеки различных частей тела и сдавление внутренних органов. Последнее может стать причиной появления нежелательных и даже опасных симптомов (например, при сдавлении органов средостения).

При пальпации плексиформного варианта нейрофибром ощущаются утолщенные нервные пучки, напоминающие "мешок с червями". Стоит сказать, что плексиформные нейрофибромы способны озлакоачествляться. Диагностируется это лишь при их метастазировании.

Врач дерматолог так же может заглянуть пациенту в глаза, при владении информацией о наличии достаточно характерных изменений со стороны радужки. На радужной оболочке располагаются узлы Лиша, которые представлены беловатыми пятнами и наблюдаются в 90% случаев данного заболевания, но обычно их обнаруживают офтальмологи.

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) ассоциирован с мутацией гена merlin, что обуславливает соответствующую клиническую картину.

Абсолютным диагностическим критерием НФ2 являются двусторонние невриномы VIII пары черепномозговых нервов. Также в постановке диагноза НФ2 важно наличие у больного, прямого родственника с данным заболеванием, либо односторонней невриномы VIII пары черепномозговых нервов, либо сочетания двух или более следующих признаков.

В дерматологическом плане на коже больных НФ2 типа так же возможно увидеть пятна цвета «кофе с молоком», наблюдаются они примерно у 80 % больных, но диагностического значения не имеют, обычно их число не превышает 6 элементов. Характерным кожным признаком является бляшковидная шваннома светло-фиолетового оттенка, она возвышается над кожей и иногда покрывается волосами. Нейрофибромы, отмечающиеся более редко, аналогичны таковым при НФ1.

Изменения кожных покровов при других типах нейрофиброматозов существенно не отличаются от выше описанных.

Например, сегментарный НФ 1 типа, характеризуется теми же признаками, что и при болезни Реклингхаузена, ограниченными одной областью тела. Диагноз «Семейные пятна цвета "кофе с молоком"» исключает наличие любых других признаков НФ1. А шванноматоз проявляется множественными болезненными шванномами. Наиболее часто они возникают в черепно-мозговых нервах, реже в периферических и спинномозговых. Излюбленные места локализации шванном - голова и шея. Представляют собой множественные, мягкие, бессимптомные папулы или узлы.

Отдельного внимания заслуживает туберозный склероз или болезнь Прингла-Бурневилля, характеризующаяся врожденной нейро-эктодермальной дисплазией.

Клинические проявления недуга очень вариабельны. Особо обращает на себя внимание поражение кожи лица со множественными папулезными и иногда нодозными элементами, участками шагренево-розовой кожи и околоногтевыми фибромами. Характерны аденомы сальных желез (аденомы Прингла) желто-розового или коричнево-красного цвета. При этом факоматозе на коже туловища обнаруживаются множественные маленькие белесые пятна по типу конфетти, ангиофиброма лица. Не стоит обходить вниманием и ротовую полость, здесь обнаруживаются четко отграниченные округлые узелки на ножке или широком основании, не измененного цвета - фибромы десен, помимо них, обращают на себя внимание многочисленные углубления в эмали зубов, конусообразные зубы, расщелина неба.

Энцефалотригеминальный ангиоматоз (синдром Стерджа-Вебера) часто комбинируется с другими наследственными ангиоматозами. Для клинической картины характерно наличие сосудистых пятен ярко-красного цвета, в области иннервации первой и второй ветвей

тройничного нерва и развитие эпилептических очагов в мозге, а далее припадков с противоположной стороны пятен.

Не стоит забывать о такой патологии как атаксия-телеангиэктазия или синдром Луи-Бар.

Его первым симптомом является нарушение функции хождения в раннем возрасте ребенка, вызванное мозжечковой атаксией. Телеангиэктазии (сосудистые звездочки) появляются чуть позже, вначале на конъюнктивах глаз в виде сосудистых "паучков" в возрасте 3-6 лет, в дальнейшем поражается лицо, конечности, мозговые оболочки и вещество мозга.

Для дерматолога-трихолога важно диагностировать раннее поседение волос ( при раннем начале заболевания на 1-2 году жизни) и атрофию кожи лица. Возникает склеродермия, локализованная в ушах и на тыльной поверхности рук. Фолликулярный кератоз в сочетании с пятнами цвета "кофе с молоком" придают больному старческий вид. Кроме того заболевание сопровождается иммунодефицитом, что приводит к развитию различных бактериальных и вирусных инфекций и обуславливает раннюю летальность.

Очень яркой клинической картиной отличается гипомеланоз Ито.

При осмотре кожи определяются множественные участки кожи лишенной пигмента. При этом формируются разнообразные рисунки на теле. Цвет кожи становится не равномерный, пестрый, полосатый или узорчатый. Со стороны других органов и систем так же выявляются нарушения: судорожные припадки, глухота и умственная отсталость.

Очевидно, что изменения со стороны кожи и слизистой при нейрокутаных заболеваниях весьма разнообразны и могут представлять определенную сложность для дифференциального диагноза.

Некоторые из описанных признаков часто сопутствуют нескольким факоматозам, а так же возникая по отдельности, могут быть схожи с банальными дерматологическими болезнями, между которыми очень важно правильно провести дифференциальную диагностику, иногда, прибегая к лабораторным и инструментальным методам исследования (табл.№2).

Табл.№2. Дифференциальная диагностика некоторых факоматозов

Симптомы факоматозов	Симптомы других дерматологических патологий	Лабораторная /инструментальная диагностика
Пятна цвета кофе с молоком (НФ1, НФ2, семейные пятна цвета	Атрофия Пазини-Пьерини [1]	Признаки атрофии при

<p>"кофе с молоком", синдром Луи-Бар)</p>		<p>патогистологическом</p>
 <p>*фотография из архива авторов</p>		<p>исследовании биоптата</p>
<p>Шагреновая кожа (Болезнь Прингля-Бурневилля)</p>  <p>[9]</p>	<p>Псориаз</p>  <p>*фотография из архива авторов</p>	<p>Триада Ауспитца</p>
<p>Нейрофибромы [5] (НФ1,НФ2,)</p> 	<p>Мягкие фибромы [4]</p> 	<p>Гистологическое исследование</p>
<p>Пятна по типу "конфетти" [11] (Туберозный склероз)</p> 	<p>Отрубевидный лишай [12]</p> 	<p>Проба Бальзера</p>
	<p>Витилиго [7]</p> 	<p>Лампа Вуда</p> <p>Данные</p>

	Лейкодерма [13] 	анамнеза
--	---	----------

Например, пятна кофе с молоком легко перепутать с банальным грибковым заболеванием как отрубевидный лишай, вторичной лейкодермой, лепрой, пигментной формой склеродермии и т.д. Пятна конфетти с болезнью белых пятен, склероатрофическим лихеном, витилиго, травматической депигментацией, разноцветным лишаем и др. Нейрофибромы с мягкими фибромами, а телеангиоэктазии с куперозом.

Поэтому мы должны основываться не только на результатах внешнего осмотра, но и в некоторых спорных случаях применять дополнительные методы исследований (такие как проведение пробы Бальзера, применение лампы Вуда, выявление триады Ауспитца или даже гистологическое исследование биоптата), а так же тщательно собирать и учитывать данные семейного анамнеза и заболевания.

Хочется надеяться, что в скором будущем будут найдены средства для ранней диагностики, профилактики и лечения этих генетических заболеваний, а в рамках дерматологического кабинета врач легко сможет определить дальнейшую судьбу таких пациентов.

### Литература

1. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. – М., 2007.
2. Бетрозов В.Т., Дашевская О.В., Джаваева Д.Г., Таймазова Ф.Н. Идиопатическая атрофодермияпазини – пьерини, клинический случай // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 6. – С. 29-31;
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Мартынов М.Ю. (ред.) Избранные лекции по клинической генетике отдельных неврологических заболеваний – М.: РНИМУ им.Н.И.Пирогова, 2006.
4. Прутян Г.В. Фибропапиллома // Атлас кожных болезней – 2015.
5. Сергеев Ю.В. Будни дерматолога. – М.: Студия МДВ, 2011. – 668 с., ил.
6. Sonja A. Rasmussen, Quanhe Yang, J. M. Friedman Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates

Интернет-ресурсы

7. URL: <http://dermline.ru/htm/15a/159200.ht> (дата обращения:06.11.2017)

8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226092/> (дата обращения: 08.11.2017)
9. URL: [klinika.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=art6](http://klinika.krasgmu.ru/index.php?page[self]=art6) (дата обращения: 24.11.2017)
10. URL: [http://dermat-atlas.ru/fibropapilloma\\_akrohordon\\_myagkaja\\_fibroma\\_foto\\_simptomu\\_kak\\_vygljadit\\_mkb10\\_vneshnij\\_vid\\_fotografii\\_izobrazhenie.html](http://dermat-atlas.ru/fibropapilloma_akrohordon_myagkaja_fibroma_foto_simptomu_kak_vygljadit_mkb10_vneshnij_vid_fotografii_izobrazhenie.html) (дата обращения: 06.11.2017)
11. URL: [http://dermatology.my1.ru/publ/fitzpatrick/1/tuberoznyj\\_skleroz/128-1-0-290](http://dermatology.my1.ru/publ/fitzpatrick/1/tuberoznyj_skleroz/128-1-0-290) (дата обращения: 07.11.2017)
12. URL: <http://dermline.ru/htm/12/121205.htm> (дата обращения: 06.11.2017)
13. URL: <http://microbak.ru/infekcionnye-zabolevaniya/sifilis/vtorichnyj-sifil.html#sifiliticheskaya-lejkoderma> (дата обращения: 07.11.2017)
14. URL: <http://www.skinmaster.ru/270/Nejrofibromatoz/524> (дата обращения: 07.11.2017)
15. URL: <https://www.top-technologies.ru/ru/article/view?id=34644> (дата обращения: 07.11.2017)