

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РІДКІСНОГО ГЕНЕТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ – ТУБЕРОЗНИЙ СКЛЕРОЗ

С. С. Паніна, Н. А. Саніна, Т. С. Ігумнова, Н. М. Гавриленко, Л. В. Зеркаль

Резюме

В статті представлено клінічний випадок туберозного склерозу з множественними гігантськими ангиомиолипомами обох нирок, супроводжуваними абсцедированим, распадом і малигнізацією. Показана необхідність ретельного обстеження больних з орфанною патологією і труднощі діагностичного пошуку при таких патологіях.

Ключевые слова: орфанні захворювання, туберозний склероз, ангиомиолипома.

Summary

The article presents a clinical case of tuberous sclerosis with multiple giant angiomyolipomas of both kidneys, accompanied by abscess formation, disintegration and malignancy. The necessity of a thorough examination of patients with orphan pathology and the difficulty of diagnostic search in such pathologies was shown.

Key words: orphan diseases, tuberous sclerosis, angiomyolipoma.

До терапевтичного відділення клініки інституту поступив хворий А., 23 років, зі скаргами на підвищення t° тіла до 38,5-39,2 $^{\circ}$ C, загальну слабкість, збільшення живота в об'ємі, біль у правому підребер'ї, напади різкого болю у правій половині тіла, в животі, які супроводжуються блювотою та діареєю. З анамнезу відомо, що перші ознаки хвороби були зафіксовані внутрішньоутробно – при ультразвуковому дослідженні під час вагітності у плода було діагностовано рабдоміому міжшлуночкової перегородки серця. З тримісячного віку у дитини спостерігалися епілептичні напади, отримувал антиконвульсанти. В 2004 р. (у віці 6 років) було виявлено пухлину лівого бічного шлуночка головного мозку, діагностовано туберозний склероз, гліобластому бічного шлуночка IV ст. злоякісності. Пухлина видалена оперативним шляхом, пацієнт отримувал γ -терапію, встановлено вентрикуло-перитонеальний шунт. У післяопераційному періоді переніс апостематозний нефрит.

Перший напад болю в правій половині тіла зазначає два місяці тому, коли під час спортивного тренування відчув різкий біль у ший, животі, а надалі – у всій правій половині тіла, із блювотою та послабленням стулу. При первинному обстеженні виявлено підвищення ШОЕ у загальному аналізі крові до 55 мм/г та наявність вільної рідини в черевній порожнині до 3–5 л за УЗД. Через 4 тижні став зазначати підвищення температури тіла до 39,6 $^{\circ}$ C, лікувався з діагнозом «інфекція сечовивідних шляхів на тлі ангиомиолипоматозу нирок», отримувал аугментин, фурамаг, ніпроксолін без ефекту. Проведена СКТ ОЧП, ОМТ із в/в контрастуванням – ознаки ксантогранулематозного нефриту, незначна кількість випоту в черевній порожнині. Хворий був оглянутий гематологом, нейрохірургом, гастроентерологом. РІ. mala α iae не виявлено, ВІЛ, РМП негативні, посів крові на стерильність негативний, прокальцитонін в нормі. Повто-

рний загальний аналіз крові: Нb 101 г/л, L 12,2, ШОЕ 112 мм/г. С-реактивний протеїн: 174 мг/л.

При надходженні в клініку: Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра і видимі слизові оболонки чисті, бліді. Фіброксантоми обличчя, вогнища депігментації шкіри тулуба. Візуалізується підшкірно розташований шунт. Вага – 60 кг. Зріст – 165 см. ІМТ=20,4 кг/м². Периферичних набряків немає. Перкуторно над легеньми – ясний легеневий звук зліва, притушення перкуторного звуку в н/відділах справа. У легнях при аускультатії дихання жорстке, різко послаблене справа нижче кута лопатки. ЧДР – 20 за хв. Ліва межа відносної тупості серця: по СКЛ. При аускультатії серця тони приглушені, ритм правильний. ЧСС = Ps = 94 за хвилину АТ – 140/90 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт при пальпації м'який, чутливий у правому підребер'ї. Печінка +4,0 см. Селезінка +3,0 см. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох боків. Фізіологічні відправлення не порушені.

Лабораторні дані: у ЗАК ознаки вираженого запального процесу, анемії легкої форми – WBC – 9,1; LYM% – 16,7; LYM# – 1,5; MON% – 4,4; MON# – 0,4; GRA % – 78,9; GRA# – 7,2; RBC – 3,70; HGB – 10,1; HCT – 28,5; MCV – 77; MCH – 27,3; MCHC – 35,4; RDW – 14,9; PLT – 447; MPV – 7,0; PCT – 0,312; PDW – 12,0; п – 3 %; с – 74 %; л – 17%; м – 6 %; ШОЕ – 65 мм/г.

У біохімічному аналізі крові також ознаки запального процесу, порушення дезінтоксикаційної функції печінки та функції згортання крові: загальний білок 63 г/л, С-реактивний протеїн ≥ 96 ; церулоплазмін 0,59, ревматоїдний фактор < 8 , ППІ 65 %, толерантність плазми до гепарину 9⁰⁰ хвилин, рекальцифікація плазми – 95, фібриноген – 3,99, лізис еуглобулінових згустків – 4³⁰, АСЛ-О < 200 , холестерин загальний – 2,59; ХС ЛПВЩ – 0,87, коефіцієнт атерогенності – 1,97, ТГ – 0,85, ХС-ЛПДНЩ – 0,37, ХС-ЛПНЩ – 1,39; β -ЛП – 33,

глюкоза – 5,81; сечовина – 7,03; сечова к-та – 215,8, АСТ – 0,14, АЛТ – 0,14, ЛФ – 2246, ЛДГ – 2,0, ГГТП – 16,5, хлориди – 98, кальцій – 2,38, залізо – 21,6. Ro-графія ОГП 22.11.18: *Cor et pulmonum* Ro-N. При УЗД обстеженні внутрішніх органів: Ехо-ознаки **гемангіом печінки**. На момент огляду патологічного випоту в черевній порожнині немає.

УЗД нирок: Ехо-ознаки **множинних утворень паренхіми обох нирок**, аневризматичне розширення обох ниркових артерій.

ДопплерЕхоКГ: Скорочувальна здатність міокарда задовільна. Тип геометрії ЛШ: нормальна геометрія. Фракція викиду 58 %. Додаткові особливості: СТЛА – 28 мм рт. ст. Регургітація на ТК тонким струменем до ½ ПП у межах фізіологічної. Порожнини серця не збільшені. Додаткова хорда у ділянці верхівки ЛШ. Кровотік в черевному відділі аорти пульсуючий. В середньому відділі МЖП візуалізується ділянка вираженого фіброзу (рабдоміома в анамнезі).

У хворого були виключені діагнози пневмонії, гострого гаймориту, інфекційного ендокартиту, сепсису, гострого пієлонефриту, ВІЛ-інфекції, малярії та ін. захворювань. На тлі дезінтоксикаційної, гепатопротекторної і антибактеріальної терапії, стан хворого значно покращився – нормалізувалася температура тіла, зменшилася загальна слабкість, біль в животі зменшилася, нудоти не було. Однак при повторному аналізі крові відзначалися ознаки зростання анемії, зменшення ШОЕ: НГВ – 8,8; ШОЕ – 52 мм/г, анізо-, пойкилоцитоз. Виникло питання про можливу причину крововтрати – кров у калі негативна, від ФГДС хворий відмовився. Було рекомендовано виконання повторної КТ томографії ОЧП, органів малого таза з в/в контрастуванням для виключення абсцедуючого запального процесу в цих зонах.

Результати КТ: Множинні об'ємні утворення обох нирок із порожнинами розпаду, можливим інфікуванням (рис. 1, 2).

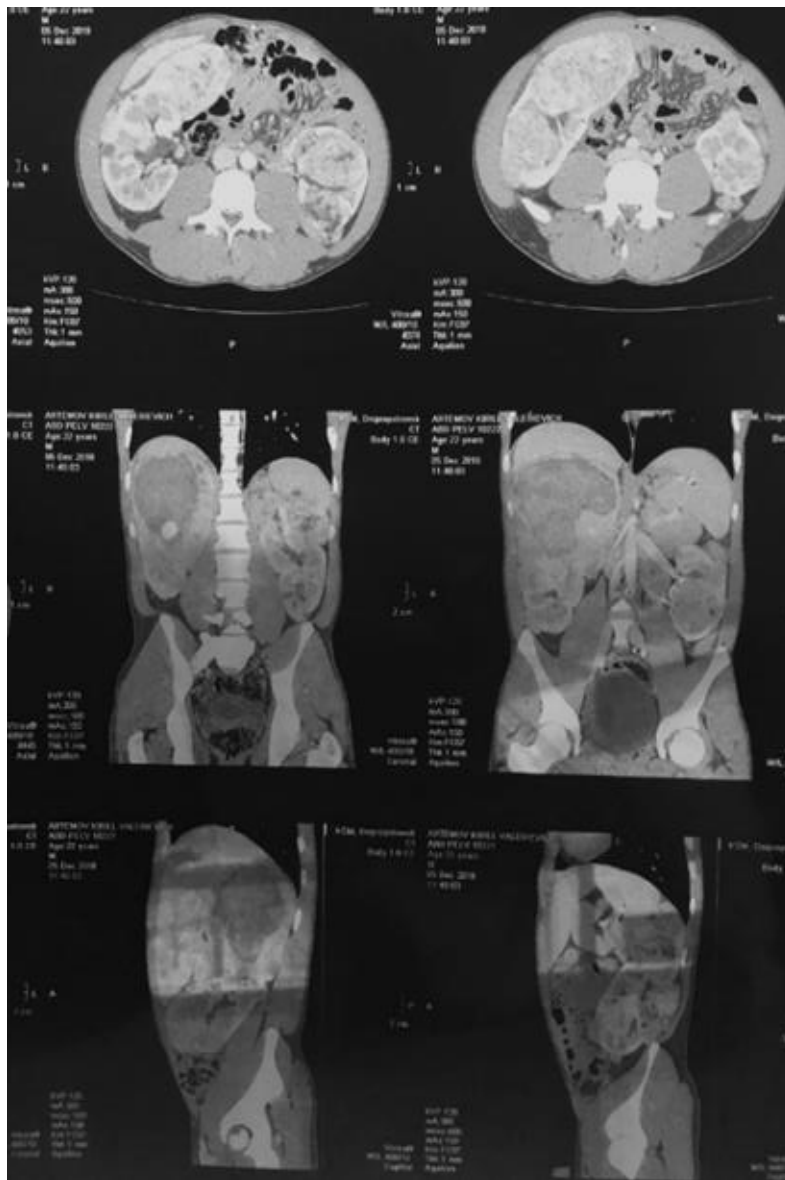


Рис. 1. КТ ОЧП, сагітальна проекція. Візуалізуються нирки значно збільшеного розміру, із порожнинами розпаду та інфікування

Згідно з даними КТ, в обох нирках визначаються **множинні гіперваскулярні поліморфні утворення неоднорідної структури**; утворення найбільших розмірів – у правій нирці, в ділянці верхнього полюсу до 15 см і нижнього полюсу – до 8,5 см. Інші утворення розмірами від 0,5 до 4,5 см. У товщині утворення верхнього полюсу правої нирки відзначається **обширний підгострий крововилив** об'ємом до 1565 см³. Найбільші утворення лівої нирки – теж у ділянці верхнього полюсу, до 9,5 см та нижнього полюсу до 5,0 та 6,5 см; інші до 4,0 см. **Утворення обох нирок здавлюють та зміщують органи черевної порожнини.**

Таким чином, у хворого було припущено розпад ангіоміоліпом нирок з можливою їх малігнізацією. Було рекомендовано подальше лікування в умовах урологічного стаціонару, консультація зав. кафедри урології ДДМА, консультування в ДУ «Інститут урології» НАМН м. Києва.

Катамнестично нам відомо, що хворому в умовах ДУ «Інститут урології» НАМН м. Києва була проведена пункція утворень нирки, була отримана **тканина нирки з елементами низькодиференційованої злоякісної пухлини**. Хворому було рекомендовано проведення таргетної терапії (еверолімус) за схемою.

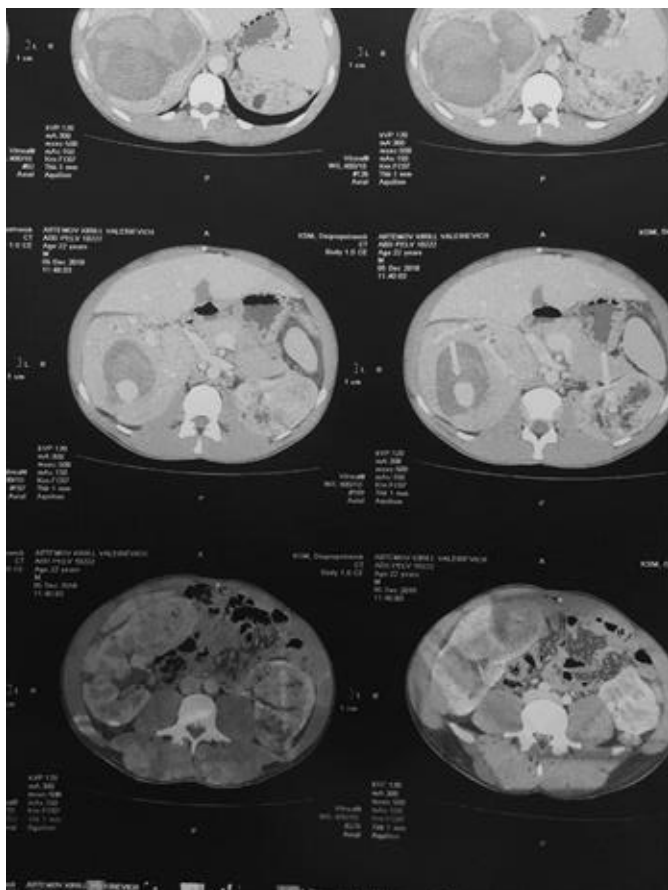


Рис. 2. КТ ОЧП, аксіальна проекція

Туберозний склероз (хвороба Бурневілья-Прінгла) – це прогресуюче генетичне захворювання, що характеризується розвитком у ранньому віці гамартом, вад розвитку і вроджених пухлин ЦНС, шкіри і внутрішніх органів. Перше слово в назві хвороби походить від латинського tuber – нарост, пухлина, і описує «туберси» – характерні новоутворення в корі мозку хворих, зазвичай на кордоні сірої і білої речовини. Туберси були вперше описані французьким неврологом Бурневілья, тому іноді хвороба називають його ім'ям.

Туберозний склероз успадковується аутосомно-домінантно, із високою частотою спорадичних випадків і різним ступенем клінічної експресії. Були встановлені два локуси, пов'язані із захворюванням, а пізніше описані розташовані в них гени TSC1 і TSC2, що кодують білки гамартин і туберін. Обидва гена належать до числа генів-супресорів пухлин, в нормі не дають змогу розвиватися патологій, що обмежують надмірний ріст тканин. Ці речовини формують комплекс, що є негативним регулятором супресії туморогенезу. ТС трапляється в 1 випадку на 6000 осіб, згідно з клінічними оглядами, діапазон поширеності цього розладу – 1 випадок на 10 000–170 000 осіб. Захворювання частіше виникає у чоловіків.

Патоморфологічні зміни при ТС є різноманітними і залучають нервову систему, шкіру, кістки, сітківку ока, нирки, легені та інші внутрішні органи. Дрібні невеликі вузли часто вистилають мозкові шлуночки. Хвороба характеризується існуванням гамартій і гамартом. Перші з них є мальформаціями, при яких клітини, типові для певної тканини, мають атипову структуру і морфологію. Ці вогнища в уражених органах ростуть просторово непропорційно. Гамартоми мають приблизно такі самі ознаки, але їх надмірний ріст очевидний лише в зоні походження.

Головний мозок зазвичай має нормальні розміри, лише на його поверхні при аутопсії виявляються багато твердих вузлів. Вони зазвичай білі, гладкі, округлі, дещо випинаються і мають різні розміри. Деякі з них залучають лише одну звивину, інші – цілу частку або значну зону півкулі. При цьому інколи виявляють деякі вади розвитку головного мозку, зокрема, пахігірію й мікрогірію. Окрім кори, згадані склеротичні вузли виявляють у підкірковій білій речовині і базальних гангліях. При патоморфологічному обстеженні бічних шлуночків інколи виявляють дрібні вузлики, що випинаються в їх порожнину (феномен «обгорілої свічки»). Набагато рідше такі утворення знаходять у мозочку, стовбурі головного мозку чи спинному мозку.

Гістологічно в ураженнях виявляють скопчення атипових гліальних клітин по центру і гігантських – на периферії. Іншими ознаками є гете-

ротопія, судинна гіперплазія (інколи з ангіоматозними мальформаціями), порушення кіркової архітекτονіки й рідко – розвиток субependимальних гігантськоклітинних астроцитом.

Шкірні ураження гетерогенні і включають характерні невуси обличчя (аденоми сальних залоз), бляшки шкірного фіброзу, переважно на лобі. Вогнища на обличчі є не стільки аденомами, скільки невеликими гамартомами неврального походження в поєднанні з гіперплазією сполучної тканини і кровоносних судин. Під кінець дитинства подібні ураження наявні під нігтями пальців рук і ніг (нігтеві фіброми). Окреслені зони гіпомеланозу або депігментації поширені при ТС і часто спостерігаються у маленьких дітей. Хоча вони менш специфічні для захворювання, порівняно з аденомами, їх наявність повинна діагностично насторожити у дітей із судомами. Гістологічно шкіра виглядає нормальною, окрім втрати меланіну.

Ураження сітківки – зазвичай невеликі вроджені пухлини (факоми), утворені глією, гангліонарними клітинами або фібробластами. У літературі є згадки про гліоми зорового нерва.

Іншими соматичними ураженнями при ТС є серцева рабдоміома; ренальна ангіоміоліптома, кісти і рідко – рак нирок; кістозні вогнища в легенях і легеневий лімфангіолейоміоматоз; ангіоми й гамартоми печінки; скелетні аномалії (локальний остеосклероз склепіння черепа, хребта, таза й кісток кінцівок, кістозні дефекти фаланг пальців, періостальний остеогенез зап'ястка і плесна).

Лікування носить симптоматичний характер. При наявності у дітей судомного синдрому необхідна його корекція антиконвульсантами. Найскладнішою проблемою є корекція розумової відсталості, основний акцент робиться на проведення нейропсихологічної реабілітації. Хірургічна тактика при виявленні пухлини, як правило, вичікувальна. Хірургічне лікування показане лише у випадках швидкого росту пухлини, що викликає порушення функції органа. Прогноз несприятливий, більшість хворих помирає у віці 20–25 років.

Згідно зі статистичними даними, у світі зареєстровано близько 1 млн осіб із цим орфаним захворюванням, щоденно, за словами доповідача, народжується дві хворі дитини. Саме тому дуже важливою є пренатальна діагностика цієї патології задля своєчасно встановлення діагнозу і якнайшвидшого призначення відповідного лікування і реабілітаційних заходів. Оскільки йдеться про таке захворювання, яке потребує постійного медикаментозного лікування і тяжкої тривалої реабілітації, то батьки не завжди можуть взяти це на свої плечі та вкрай потребують допомоги держави.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 р. № 778 (зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здо-

ров'я від 30.12.2015 р. № 919) затверджено Перелік рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування, до якого входить і туберозний склероз.

Отже, хворі з орфаними захворюваннями потребують тривалого динамічного спостереження, ретельного обстеження при появі нових симптомів та якомога раннього старту терапії при необхідності.

Література

1. Tuberous Sclerosis Fact Sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2018-07-06. Retrieved 16 December 2018.
2. Діагностика туберозного склероза / Е. Д. Белоусова, М. Ю. Дорофеева, А. М. Пивоварова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. – № 115 (10). – С. 89–95.
3. Northrup H, Krueger D. A. (October 2013). «Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference». *Pediatric Neurology*. 49(4): 243–54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol. 2013.08.001.

