



УДК 616.24-004-07-08

Поражение легких при туберозном склерозе: обзор литературы и описание клинического случая

¹В. С. Коровкин, ¹Е. И. Катибникова, ²В. Н. Белая,
³Л. К. Суркова, ²С. А. Хлопков

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Представлено описание клинического случая пациента с туберозным склерозом. Выявленные дерматологические проявления заболевания сопоставимы с главными диагностическими критериями. Генетически обусловленный факоматоз характеризуется поражениями кожи, которые являются презентующими признаками. Лидирующую роль в диагностике туберозного склероза играют дерматологи. Заболевание характеризуется широким спектром специфических кожных проявлений и множественными висцеральными поражениями. Прогноз определяется степенью тяжести и локализации висцеральной патологии и не коррелирует с дерматологическими проявлениями. Приведены современные реферативные данные по этиологии, особенностям клинического течения, диагностическим критериям, дифференциальной диагностике, патоморфологии и лечению.

Ключевые слова: туберозный склероз, клиника, диагностика, факоматоз, дифференциальный диагноз, лечение.

The article presents a description of a clinical case of a patient with tuberous sclerosis (TS). The identified dermatological manifestations of the disease are comparable to the main diagnostic criteria. The genetically determined phacomatosis, characterized by skin lesions, is a presenting feature, and dermatologists play a leading role in the diagnosis of TS. TS is characterized by a wide range of specific skin manifestations and multiple visceral lesions. The prognosis is determined by the severity and localization of the visceral pathology and does not correlate with the dermatological manifestations. The article provides modern reference data on etiology, clinical features, diagnostic criteria, differential diagnosis, pathomorphology, and treatment.

Key words: tuberous sclerosis, clinic, diagnosis, phacomatosis, differential diagnosis, treatment.

HEALTHCARE. 2025; 10: 55–62

PULMONARY LESIONS IN TUBEROUS SCLEROSIS: A REVIEW OF THE LITERATURE AND A CASE REPORT

V. Korovkin, E. Katebnikova, V. Belaya, L. Surkova, S. Khlopkov

Туберозный склероз (ТС) — генетическое заболевание из группы факоматозов, характеризующееся поражениями кожи, нервной системы и внутренних органов, связанными с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии [1; 2]. Первые описания заболевания принадлежат Ф. Реклингхаузену (1862) (рис. 1)

и Р. Вирхову (1863). Наиболее крупные научные труды Ф. Реклингхаузена посвящены туберозному склерозу, паратиреоидной остеодистрофии и фиброзу остит; эти заболевания и ряд других патологических процессов названы его именем [3].

О вовлечении головного мозга сообщил французский невропатолог и психиатр Д.-М. Борневиль (рис. 2), ученик и сподвижник Шарко, редактор его знаменитых лекций (*Lecons du Mardi*, 1872), основатель журналов (*Progres medical* и *Archives de Neurologie*, 1873), автор исследований об эпилепсии и истерии, прославившийся своими работами об идиотизме и психической отсталости. Он же предложил первое слово в названии болезни (от лат. *tuber* — нарост, опухоль) и описал туберсы как характерные новообразования в коре мозга больных, обычно на границе серого и белого веществ, поэтому иногда болезнь называют его именем.



Рис. 1. Ф. Реклингхаузен
(1833—1910)



Рис. 2. Д.-М. Борневиль
(1840—1909)

Приоритет в выделении симптомокомплекса как самостоятельной нозологии принадлежит английскому дерматологу Д. Принглу (1890) [4]. Туберозный склероз — редкое заболевание, частота встречаемости составляет 1 случай на 5000—10 000 живорожденных.

По неполным данным литературы, в настоящее время в мире от ТС страдают около 2 млн человек. Клинические признаки этой патологии весьма разнообразны и могут сильно различаться у пациентов даже в пределах одной семьи [5]. Для заболевания свойственны мультисистемные проявления, в которые могут вовлекаться головной мозг, сердце, почки, кожа, легкие. Примерно в 1/3 случаев прослеживается аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, у части пациентов ТС возникает спорадически, в результате *de novo* мутации генов *TSC1* и *TSC2*, мутации в генах-онкосупрессорах *TSC1* (OMIM #605284) или *TSC2* (OMIM #191092). Генетические изменения при ТС в 70 % случаев фиксируются в гене *TSC2*, остальные 30 % — в гене *TSC1*. Молекулярные нарушения в этих генах представлены широким спектром генетических изменений. В большинстве случаев это

однонуклеотидные замены: 97,1 % и 94,5 % в генах *TSC1* и *TSC2* соответственно [4]. Поскольку кожные проявления наблюдаются почти у 100 % пациентов и часто являются презентирующими признаками, лидирующую роль в диагностике ТС играют дерматологи. В спектр дерматологической патологии входят ангиофибромы лица, суб- и периунгвальные ангиофибромы Кенена, фиброзные бляшки, «шагреновые», «кофейные» и витилигоподобные пятна, полиоз зубной эмали. «Шагреновая кожа» — сравнительно плотные фиброзные бляшки телесного цвета преимущественно в пояснично-крестцовой области [1; 4]. Наиболее демонстративным признаком ТС являются ангиофибромы лица. Высыпания состоят из множественных мелких (диаметр — 1—5 мм, иногда до 10 мм) папул овальной или округлой формы с гладкой поверхностью, плотной или эластической консистенции. Цвет эффоресценций варьирует от телесно-желтого до коричнево-красного. Вначале они появляются в носогубных складках, затем распространяются на щеки, подбородок, нос, изредка на лоб, волосистую часть головы и ушные раковины. Расположение эффоресценций обычно двустороннее, симметричное, без тенденции к слиянию. Оральные ангиофибромы обнаруживают у 20—22 % больных.

Редко публикуемые случаи ТС с унилатеральной локализацией предположительно могут быть результатом постзиготных мутаций, мозаичной формой заболевания. Описаны исключительные случаи наблюдения пациентов с наличием только ангиофибром или их сочетанием с патологией мозга, выявляемой на магнитно-резонансной томографии, но без выраженной клинической неврологической и мультиорганной симптоматики. Ангиофибромы у 90—96 % пациентов появляются в возрасте 3—7 лет, иногда наблюдаются с рождения. Количество опухолей увеличивается до наступления половой зрелости, после чего дальнейший их прирост стабилизируется и практически не изменяется до конца жизни. В полости рта ангиофибромы формируются на передней поверхности десен, слизистой оболочке губ, реже на языке и небе [6]. Другим кожным маркером ТС являются суб- и периунгвальные ангиофибромы Кенена, возникающие в пубертатном или постпубертатном периоде, чаще у женщин (50—80 % случаев). Преобладает поражение пальцев стоп в виде папул розово-мясокрасного цвета размером 1—10 мм, куполообразной, иногда конической формы. Одновременно могут образовываться продольная лейконихия, щелевидные сублингвальные геморрагии. Элементы, располагающиеся периунгвально, иногда сопровождаются болезненными ощущениями. После хирургического удаления ангиофибромы склонны рецидивировать [7]. Фиброзные бляшки также считают облигатным признаком ТС. Их обнаруживают у 25—36 % пациентов в виде солитарных (48 % случаев) элементов, в остальных случаях (52 %) регистрируют две бляшки и более, слегка элевирующие, варьирующие по цвету от бежевого до красного.

Первичными проявлениями в легких являются лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) и мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (ММГП). Лимфангиолейомиоматоз поражает почти исключительно женщин и вызывает кистозную деструкцию легких, пневмоторакс и хилезный плевральный выпот, приводит к дыхательной недостаточности, при которой требуется длительная кислородотерапия. Для ЛАМ характерно более быстрое прогрессирование в пременопаузальном возрасте. Напротив, ММГП поражает мужчин и женщин в равной степени, вызывая небольшие

узелковые легочные отложения пневмоцитов II типа, которые редко прогрессируют до симптоматического заболевания [1]. Если ранее считали, что этот процесс обнаруживается в 30—40 % случаев ТС, то результаты недавних исследований свидетельствуют, что он встречается более часто — у 80 % пациентов в возрасте до 40 лет. Клинически пациенты испытывают одышку при физической нагрузке, могут быть эпизоды кровохарканья, а в период с 21 года до 40 лет возможно развитие рецидивирующего пневмоторакса. У мужчин патология легких протекает латентно.

Дифференциальная диагностика поражения легких при туберозном склерозе:

- легочный ганглиоцитоз;
- синдром Берта — Хога — Дьюба;
- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- болезнь отложения легких цепей (болезнь Рандалла).

Патология почек является второй ведущей причиной летальности при ТС (27,5 %). Примерно у 80 % детей (усредненный возраст — 10,5 года) выявляют доброкачественные ангиомиолипомы, эпителиальные кисты, почечноклеточную карциному, злокачественные ангиомиолипомы. Наиболее типичными для ТС оказываются ангиомиолипомы, развивающиеся в паренхиме преимущественно обеих почек, характерна их множественность, их хорошо идентифицируют во время ультразвукового исследования (УЗИ) (в том числе у плода). При размерах, не превышающих 4 см, гамартомы протекают асимптомно, но в случае дальнейшего роста возникает потенциальная возможность развития внутрпочечного или забрюшинного кровотечения, острого или хронического, с падением артериального давления, гематурией и микроальбуминурией, болевым синдромом.

Клиническое наблюдение

П а ц и е н т к а С. 55 лет. Объективные данные: на коже туловища участок «шагреновой кожи» в области поясницы (рис. 3*). Папилломатозные изменения на коже поясницы имеются с рождения, в дальнейшем появились мелкие папилломы на коже лица. Кожа мягкая, множественные стрии. Папилломатозные разрастания в области ногтевого ложа и ногтевых пластинок (рис. 4).

Семейный анамнез: со слов пациентки, у сына также имеются характерные кожные проявления, внук осмотрен в 2019 г., ему поставили диагноз «туберозный склероз».

Изменения в легких выявлены 12.02.2025 при прохождении планового рентгенологического обследования (рентгенфлюорография). С подозрением на пневмонию была направлена для обследования и лечения в УЗ «Минский областной противотуберкулезный диспансер» был поставлен диагноз «внегоспитальная пневмония» (рис. 5).

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) от 11.03.2025: с двух сторон по всем легочным полям на фоне диффузно обогащенного и деформированного сосудистого рисунка определяются разрозненные тонкостенные кистоподобные полости без содержимого размером от 2 до 18 мм. Справа в S10 и слева в S1 — 2, 5, 9, 10-й участки неоднородной инфильтрации. В левом легком множественные участки ли-

*Рис. 3—11 размещены на вклейке между с. 58 и 59.

нейного фиброза. В правом легком — по плащевым зонам рассеянные мелкоузелковые тени. Трахея, главные бронхи, долевыe и сегментарные бронхи проходимы. Свободной жидкости в плевральных полостях не наблюдается. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Сердце не увеличено, крупные сосуды без особенностей. При сравнении результатов КТ ОГК от 20.03.2025 и от 11.03.2025 отмечается ухудшение состояния (динамика отрицательная): появился участок инфильтрации в верхнем легочном поле слева.

Заключение: поставлен диагноз «двусторонняя полисегментарная пневмония. Буллезная эмфизема легких». Проведен курс антибактериальной терапии, при контрольном КТ выявлена отрицательная динамика (рис. 6). Направлена на консультацию в УЗ «Минский областной противотуберкулезный диспансер», госпитализирована.

22.04.2025 была выполнена диагностическая видеоассистированная торакоскопия. Проконсультирована ревматологом в УЗ «Минская областная клиническая больница»: не было обнаружено признаков заболевания соединительной ткани. Проконсультирована неврологом: не было выявлено никаких признаков повреждения или патологии нервной системы. Поскольку внуку поставили диагноз «туберозный склероз», пациентку записали на консультацию 27.05.2025 к генетику в Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Общий анализ крови: эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$; лейкоциты — $4,76 \times 10^9/л$; сегментоядерные — 50 %; моноциты — 9 %; эозинофилы — 5 %; тромбоциты — $227 \times 10^9/л$; СОЭ — 5 мм/ч.

Микробиологическое исследование мокроты от 02.04.2025 № 289: *Streptococcus pneumoniae* $\times 10^7$, чувствительность сохранена.

Микробиологическое исследование: фрагмент легкого от 22.04.2025 № 355, рост микрофлоры не получен, кислотоустойчивые бактерии (КУБ), GeneXpert многократно — КУБ не обнаружены, ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружены.

Наблюдение после проведенной видеоассистированной торакоскопии. КТ ОГК: сохраняется единичный участок интерстициальных изменений в базальных отделах нижней доли справа до 53 мм. Металлические швы в S1—S2 слева в толще консолидированной паренхимы размером до 28×14 мм. В плевральной полости слева высота столба жидкости до 16 мм. Легочный рисунок деформирован. Трахея, главные, долевыe, сегментарные бронхи проходимы. Лимфатические узлы средостения, корней легких не увеличены. Средостение не смещено, структурно. Сердце не увеличено, крупные сосуды без особенностей. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Заключение: КТ-картина интерстициальных изменений в нижней доле справа. Наблюдаются постоперационные изменения в верхней доле слева. Установлен левосторонний гидроторакс.

Патогистологическое исследование от 28.04.2025 № 81134-9: ткань легкого с очаговым пневмофиброзом, эмфиземой, фокусами хронического воспаления преимущественно периваскулярно, наличием фокусов фиброза в межальвеолярных перегородках и стенках сосудов по типу муфт, интраальвеолярные кровоизлияния с разрушением межальвеолярных перегородок с формированием гематом, имеются очаги ателектаза. Подобная морфологическая картина может наблюдаться при хроническом васкулите.

Это же патогистологическое исследование от 28.04.2025 № 81134-9 отправлено на пересмотр в ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии

и фтизиатрии» (РНПЦ Пиф). Заключение от 12.05.2025: фрагменты легочной ткани с участками умеренно выраженной лимфоидно-макрофагальной инфильтрацией интерстициальной ткани легкого. В просветах альвеол — макрофаги, альвеолярный эпителий, лимфоциты (рис. 7). В зонах интерстициальной инфильтрации в просветах альвеол определяются соединительнотканые узелки, выбухающие в просвет альвеол в виде полипов, покрытых альвеолярным эпителием (тельца Массона) (рис. 8). Участки дистелектаза, очаговый пневмосклероз, мелкие пучки гладкомышечных клеток рассеянного характера в стенке кисты и в интерстициальной ткани легкого (рис. 9). Имеются субплевральные мелкие воздушные кисты (рис. 10), участки «сотового легкого», эмфизематозно измененные альвеолы, мелкие буллы (рис. 11). В одних кровеносных сосудах утолщение стенок за счет гипертрофии мышечного слоя, в других — периваскулярный склероз, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Утолщение висцеральной плевры.

По результатам пересмотра биопсийного материала легких в РНПЦ Пиф морфологическая картина в отношении ЛАМ легких не вполне специфична. Наряду с наличием мелких кист, мелкоузелковой пролиферации гладкомышечных клеток рассеянного характера выявлены другие значимые изменения, такие как интерстициальное воспаление, организующаяся пневмония. Гистологические изменения не позволяют с уверенностью судить о ЛАМ легких. Для достоверного подтверждения диагноза ЛАМ требуется иммуногистохимическое исследование на α -актин гладких мышц и маркер NMB45 с моноклональными антителами пигментной меланомы человека.

Было сделано КТ головного мозга. Парасагиттально справа у переднего рога бокового желудочка определяется шаровидной формы образование до 11 мм, компремирующее желудочек, с нечеткими контурами, единичными обызвествлениями до 6 мм и 4 мм. Срединные структуры мозга не смещены. Желудочковая система не расширена, симметрична. Борозды конвекситальной поверхности, базальные цистерны без особенностей. Субарахноидальное пространство свободно. Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Турецкое седло обычных размеров, без дополнительных образований. Пневматизация пазух носа не нарушена. Ретробульбарные пространства свободны. КТ-картина частично обызвествленной менингеомы лобной доли справа.

Заключения специалистов следующие.

ЭКГ от 01.04.2025: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений — 88 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки увеличения левого предсердия.

Лор-врач от 15.05.2025: хронический синусит вне обострения.

Невролог от 26.05.2025: на момент осмотра знаки органического поражения нервной системы отсутствуют.

Генетик от 26.05.2025 в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»: диагноз «туберозный склероз». Рекомендовано диспансерное наблюдение пульмонолога, невролога, окулиста, генетика по месту жительства, ежегодное УЗИ органов брюшной полости.

По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки диффузных изменений печени по типу жировой инфильтрации, поджелудочной железы неспецифического генеза, микрокальцинаты селезенки.

Результаты и обсуждение

Туберозный склероз — редкое мультисистемное генетическое заболевание, поражающее почти все органы. Им с одинаковой частотой страдают мужчины и женщины. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно и вызывается гетерозиготной мутацией либо в гене *TSC1*, либо в гене *TSC2*. Туберозный склероз сильно различается по клинической картине и динамике развития. Проявления заболевания продолжают развиваться на протяжении всей жизни пациента. Туберозный склероз связан с несколькими легочными проявлениями, включая ЛАМ, ММГП и хилезный выпот. Лимфангиолейомиоматоз представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся кистозной деструкцией легочной паренхимы, которое может возникать либо на фоне ТС, либо спорадически (сЛАМ). В Международном реестре, созданном для сбора данных о пациентах с ТС (Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness — TOSCA) содержатся исходные данные о пациентах ($n = 2221$), зарегистрированных в 170 центрах 31 страны (по состоянию на 02.07.2024) [8].

Основное средство диагностики ТС — клинические признаки. В настоящем наблюдении таковыми являются семейный анамнез, характерные изменения на коже и поражение ногтей, менингиома в стадии обызвествления. Вовлечение в патологический процесс легких можно трактовать (по данным морфологического исследования) как начальные проявления основной патологии, при которой впоследствии могут формироваться кистозные образования в легочной ткани. Опубликованы обновленные Международные комплексные диагностические критерии ТС и Рекомендации по наблюдению и лечению (2021), по данным которых подтверждены генетические диагностические критерии внесены некоторые изменения в клинические диагностические критерии [6]. При генетическом тестировании у 25 % пациентов мутация не выявляется. Кроме того, генетическое обследование показано не только пациенту, но и его родственникам, что в реальной клинической практике неосуществимо. Решающее значение при установлении диагноза ТС имеет визуализация, поскольку позволяет поставить предварительный диагноз и определить степень заболевания [9]. Лечение ТС сводится главным образом к симптоматической терапии, а при развитии выраженной дыхательной недостаточности — к длительной кислородотерапии и, возможно, трансплантации легкого [4].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики ТС — редкого (орфанного) заболевания с мультисистемными проявлениями, а также особенности варианта его относительно доброкачественного течения у пациентки 55 лет. Следует подчеркнуть некоторую «неопределенность» морфологических изменений в легких при данной патологии, что затрудняет интерпретацию данных биопсии, не позволяя патогистологу поставить нозологический диагноз. Мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению подобных пациентов является ключом к своевременной диагностике и эффективной терапии ТС.

Литература

1. Gupta, N. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex / N. Gupta, E. P. Henske // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. — 2018. — Vol. 178 (3). — P. 326—337.

2. *Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist / Y. Rebaine, M. Nasser, B. Girerd [et al.] // European Respiratory Review. — 2021. — Vol. 30 (161). — DOI: 10.1183/16000617.0348-2020.*

3. Пауков, В. С. Реклингхаузен / В. С. Пауков // Большая медицинская энциклопедия / под общ. ред. Б. В. Петровского. — 3-е изд. — М., 1984. — Т. 22. — С. 136—139.

4. *Gomes, I. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge / I. Gomes, J. J. Ribeiro, F. Palavra // Journal of Multidisciplinary Healthcare. — 2022. — Vol. 15. — P. 1469—1480.*

5. *Tuberous sclerosis complex / E. P. Henske, S. Jozwiak, J. C. Kingswood [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. — 2016. — Vol. 2. — DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.*

6. *Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations / H. Northrup, M. E. Aronow, E. M. Bebin [et al.] // Pediatric Neurology. — 2021. — Vol. 123. — P. 50—66.*

7. *Tuberous Sclerosis Complex : state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement / F. M. von Ranke, G. Zanetti, J. L. e Silva [et al.] // Lung. — 2015. — Vol. 193 (5). — P. 619—627.*

8. *Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) — baseline data on 2093 patients / J. C. Kingswood, G. B. d'Augeres, E. Belousova [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2017. — Vol. 12 (1). — DOI: 10.1186/s13023-016-0553-5.*

9. *Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex / D. A. Muzykewicz, M. E. Black, V. Muse [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. — 2012. — Vol. 36 (5). — P. 518—522.*

Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом ПКип.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 366-21-35.

ORCID: 0000-0002-0393-3899.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. С. К.

Гистологическое исследование: С. Л. К.

Написание текста: В. С. К., Е. И. К., Х. С. А., С. Л. К.

Редактирование: Е. И. К., Х. С. А., Б. В. Н.

Катибникова Елена Ивановна. ORCID: 0000-0003-4966-5882.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 10.07.2025

Принята к печати 22.07.2025