

УДК 616.5-003.829: 616.8-00



ЛИСОВСКИЙ Е.В.¹, ХАН Л.А.¹, ЖАНАТАЕВА Д.Р.², ЖИЛКИБАЕВ Г.Л.¹
¹АО «Республиканский детский реабилитационный центр», г. Астана, Казахстан
²АО «Национальный центр материнства и детства», г. Астана, Казахстан

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСХРОМИИ КОЖИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ДВА СЛУЧАЯ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме. В работе представлено описание 2 пациентов с синдромом Блоха — Сульцбергера и гипомеланоза Ито, пролеченных на базе АО «Республиканский детский реабилитационный центр» в 2015 г. Оба заболевания в дерматологии относятся к группе генодерматозов с дисхромиями кожи, а в неврологии — к группе факоматозов. Генетическая природа заболевания однозначно расшифрована при синдроме Блоха — Сульцбергера: заболевание развивается вследствие мутации NEMO/IKK- γ -гена, расположенного на хромосоме Xq28; гипомеланоз Ито считается проявлением хромосомного мозаицизма, хромосомная патология обнаруживается не во всех случаях заболевания. Оба заболевания проявляются типичными кожными изменениями, которые при синдроме Блоха — Сульцбергера дебютируют в период новорожденности и претерпевают 4 стадии изменений; при гипомеланозе Ито участки гипопигментации появляются в возрасте до 2 лет. Представленные нами пациенты помимо характерных кожных проявлений заболеваний имели симптомы поражения нервной системы.

Ключевые слова: Блоха — Сульцбергера синдром, гипомеланоз Ито, недержание пигмента.

Введение

Дисхромии кожи (от греч. *dys, chroma* — нарушение цвета, окраски) — заболевания, основным клиническим проявлением которых является нарушение пигментации кожных покровов. В современных классификациях кожных болезней дисхромии входят в группу генодерматозов — наследственных заболеваний кожи, в основе которых лежат мутации генов, определяющих нормальное развитие и функционирование кожи.

В неврологии наследственные заболевания, протекающие с сочетанным поражением кожи (и ее дериватов) и нервной системы (т.е. производных

одного зародышевого листка — эктодермы), относят к группе факоматозов [3]. Достаточно распространенными представителями этой группы являются заболевания, в основе которых лежит нарушение обмена меланина, в результате чего изменяется окраска кожных покровов: возникают так называемые синдромы недержания пигмента.

Синдром недержания пигмента (НП) был впервые описан в 1906 г. Garrod и Adamson, которые

© Лисовский Е.В., Хан Л.А., Жанатаева Д.Р., Жилкибаев Г.Л., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

привели клиническое наблюдение пациентки с типичными пигментными изменениями, умственной отсталостью и тетраплегией [2]. В последующем НП подробно описали Bardach в 1925 [10], Bloch в 1926 [11], Sulzberger в 1928 [46] и Siemens в 1929 г. [43]. Но только имена Bruno Bloch и Marion Baldur Sulzberger сохранились в эпонимическом названии болезни — синдром Блоха — Сульцбергера.

В электронном варианте базы данных McKusick (Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM) синдром Блоха — Сульцбергера (НП) имеет код 308300 и описывается как заболевание, в основе которого лежит мутация в ИКК-гамма гене (также называемом NEMO), расположенном на хромосоме Xq28 [25].

Ген NEMO является модулятором нуклеарного фактора Вк [41]. Пул клеток, дефицитных по NEMO-гену, приводит к избыточному апоптозу, вызванному фактором некроза опухоли. В результате в дерме развивается воспалительная реакция и происходит высыпание везикулезных элементов [41].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования; болеют почти исключительно девочки, ген летален для плода мужского пола (в этих случаях у матери происходят самопроизвольные аборт) [12, 17]. Все же в литературе описан синдром НП у мальчиков — в этих случаях они должны иметь кариотип ХХУ (синдром Клайнфельтера) [13]. По данным разных авторов, заболевание встречается с частотой 1 на 50 000–75 000 новорожденных [4, 13, 20] с соотношением мальчиков и девочек 1 к 35.

Наиболее типичным клиническим проявлением заболевания и фактически единственным достоверным диагностическим критерием синдрома НП являются кожные изменения, которые протекают в несколько стадий, последовательно сменяющих друг друга [28].

I стадия заболевания — воспалительная: при рождении или в первые дни жизни ребенка на эритематозно-отечном фоне приступообразно появляются пузыри и пузырьки, имеющие плотную крышку и прозрачное содержимое. Высыпания локализуются на спине, груди, верхних и нижних конечностях, лице; расположение элементов сыпи — линейное. После вскрытия элементы сыпи оставляют после себя эрозии, покрытые серозными корочками. Эта стадия заболевания может развиваться еще во внутриутробном периоде, и в этом случае она остается незамеченной.

II стадия — папуловеррукозная: на 6–8-й неделе жизни на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей появляются плотные лентикулярные папулы с гиперкератозом. Длительность этой стадии — до нескольких месяцев.

III стадия — пигментная (развивается приблизительно к концу первого полугодия жизни ребенка): в этом возрасте на кожных покровах появляются коричневатого-серого цвета пятна со светлыми края-

ми. На конечностях высыпания имеют вид брызг, на туловище — вид спиралей и колец. По мере взросления пациента пигментированные очаги бледнеют и после достижения приблизительно 14-летнего возраста исчезают.

IV стадия — стадия атрофической гипопигментации: на коже происходит образование гипопигментированных атрофических полос, в которых отсутствуют волосы, поры потовых желез. Существование этой стадии признается не всеми исследователями.

Экстрадермальные проявления синдрома НП достаточно полиморфны, встречаются не у всех пациентов и поэтому не используются в качестве диагностических признаков заболевания.

Заболевание, впервые описанное в 1952 году японским исследователем М. Ito, вначале считалось вариантом болезни Блоха — Сульцбергера. Однако, хотя некоторые клинические проявления подобны таковым при классической *incontinentia pigmenti* Bloch-Sulzberger, имеющих различий оказалось достаточно, чтобы выделить гипомеланоз Ито (ГИ) как отдельное заболевание.

Впоследствии за болезнью Блоха — Сульцбергера были закреплены следующие дефиниции: «семейный синдром недержания пигмента (*familial incontinentia pigmenti*), ассоциированный с мутацией в гене NEMO»; «классический синдром недержания пигмента»; «недержание пигмента тип 2 (IP2)». Названия «спорадический синдром недержания пигмента», «недержание пигмента тип 1 (IP1)» были отнесены к гипомеланозу Ито.

Гипомеланоз Ито (ГИ, син. — ахроматическое недержание пигмента, *incontinentia pigmenti achromians*) — заболевание, относящееся к группе факоматозов, ведущим клиническим проявлением которого являются участки депигментации кожи (часто в сочетании с зонами гиперпигментации). В рубрификаторе OMIM имеет код 300337 и описывается как синдром недержания пигмента I типа, ассоциированный с X-аутосомной транслокацией с вовлечением 11-го локуса короткого плеча X-хромосомы [24].

Однако некоторые авторы считают доказательства подобного типа наследования неубедительными, впрочем, как и любой другой генетической этиологии ГИ [22, 27, 29]. Согласно общепринятым взглядам, ГИ является неспецифическим проявлением хромосомного мозаицизма (как структурного, так и числового). При этом заболевании ряд авторов описывают транслокации, диплоидию, триплоидию с дефектами локусов 9q33, 15q11-q13; мозаичную трисомию хромосомы 18, тетрасомию 12p; мутации в X-хромосоме (Xp11, Xp21.2, мозаичность по X-хромосоме) [38, 47, 48]. Но при этом хромосомные aberrации выявляются далеко не у каждого пациента с ГИ [23, 42].

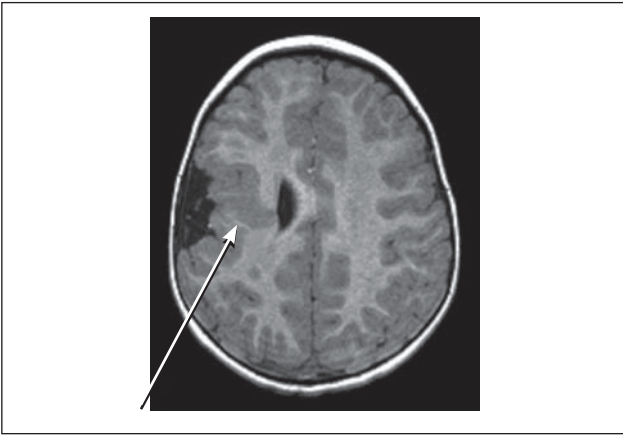


Рисунок 1. Пациентка С. МРТ-ізображення. Аксиальна проекція, T1-взвешене ізображення. Шизэнцефалия с «закрытыми губами» (указана стрелкой)

Заболеваемость и распространенность гипомеланоза Ито, по различным данным, составляет от 1 на 7540 новорожденных до 1 на 82 000 [27, 42].

Клинические проявления ГИ весьма вариабельны, но, как и при болезни Блоха — Сульцбергера, наиболее постоянными и типичными являются изменения со стороны кожных покровов. Эти изменения дебютируют в возрасте до 2 лет и проявляются участками гипопигментации в виде различных узоров (завихрений или колец причудливой формы) на туловище и линий и полос на конечностях. Редко участки гипопигментации располагаются на лице и исключительно редко захватывают ладони, подошвы и слизистые оболочки. В отличие от болезни Блоха — Сульцбергера этим кожным изменениям никогда не предшествуют воспалительные и/или дегенеративные изменения.

Клинический случай № 1

Пациентка С., 2013 г.р., поступила на лечение в АО «РДРЦ» 03.07.2015.

Диагноз при поступлении: врожденный порок развития головного мозга (шизэнцефалия теменной доли справа, асимметричная внутренняя гидроцефалия). Левосторонний гемипарез средней степени тяжести. Железодефицитная анемия 1-й степени.

Жалобы при поступлении на слабость в левых конечностях, нарушение походки, быструю утомляемость.

Перинатальный анамнез. Ребенок от VI беременности, протекавшей на фоне анемии, ОРВИ, гастрита. Роды III (первые 2 беременности — живорожденные дети женского пола, 3-я беременность — медицинский аборт, 4-я и 5-я беременности — выкидыши в раннем сроке), срочные, в срок 38–39 недель. Масса тела при рождении 3650,0; закричала сразу. В первые дни после рождения у ребенка на

коже появился пузырек, в динамике их количество увеличилось и распространилось по всему телу. Данное явление было расценено как везикулопустулез. Назначена антибактериальная терапия. Несмотря на проводимое лечение, кожные высыпания появлялись до 4-го месяца жизни. На месте вскрывшихся элементов появлялась гиперемия кожи, затем — пятна коричневого цвета. Со временем окрашивание пятен стало менее интенсивным.

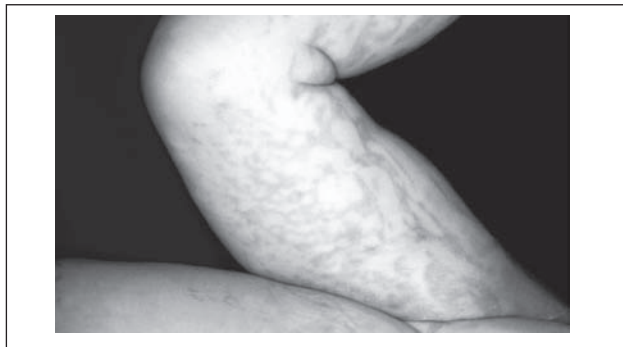
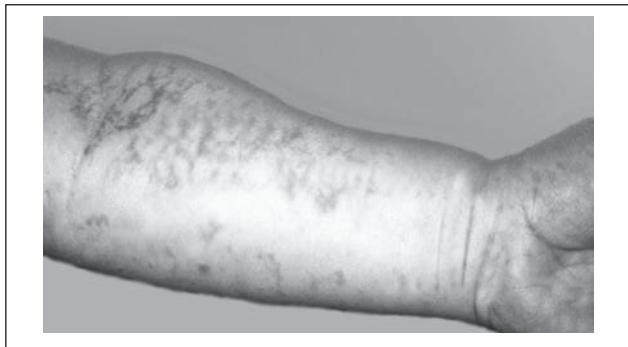
Со слов мамы, такие же везикулы при рождении с дальнейшей трансформацией их в светло-коричневые пятна были у старшей дочери. Аналогичные изменения кожных покровов отмечались при рождении и у мамы ребенка.

Анамнез заболевания. В возрасте 4 месяцев родители стали замечать меньшую двигательную активность в левой руке ребенка. Наблюдался у невролога с диагнозом «последствия перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, синдром двигательных нарушений». В возрасте 10 мес. выставлен диагноз «ДЦП, гемипаретическая форма». Голову держит с 3 мес., сидит с 8 мес., стоит с 11 мес., ходит с 12 мес., говорит с 12 мес.

В ноябре 2014 г. проведена МРТ головного мозга: МРТ-признаки нарушения формирования борозд, наиболее характерные для шизэнцефалии теменной доли справа с закрытыми краями, умеренной асимметричной внутренней гидроцефалии (рис. 1). Диагноз изменен на «врожденный порок развития головного мозга (шизэнцефалия). Левосторонний гемипарез».

Объективный статус: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Видимые слизистые бледные, чистые от высыпаний. Кожные покровы: обилие пятен от светло- до темно-коричневых, с расположением на подбородке, разгибательных поверхностях конечностей, боковых поверхностях туловища, животе по типу брызг и отрывистых линий, шероховатые на ощупь (рис. 2, 3).

Неврологический статус. Окружность головы — 48,0 см; увеличена мозговая часть черепа, умеренно усилен венозный рисунок в височных областях. Окружность груди — 49,0 см. Сознание ясное. Обращенную речь понимает. Инструкции выполняет. Умственное развитие соответствует возрасту. Фразовая речь не сформирована, словарный запас — около 10 слов. Глазные щели, зрачки равны. Движения глазных яблок в полном объеме. Тонус мышц в левых конечностях повышен по пирамидному типу, в правых — физиологичен. Сила мышц снижена в левых конечностях до 3 баллов. Сухожильные рефлексы распределены по гемитипу S > D. Патологические стопные знаки слева. Умеренная тугоподвижность в левом лучезапястном и левом голеностопном суставах. Пронаторная установка левой руки. Походка гемипаретическая. Асимметрия стояния костных ориентиров спины и таза с отклонением продольной



Рисунки 2, 3. Ребенок Ш. Участки гиперпигментации на предплечье и бедре



Рисунок 4. Ребенок Г. Спиралевидные участки депигментации на туловище



Рисунок 5. Ребенок Г. Депигментация в виде «лампы» на нижней конечности

оси позвоночника вправо и формированием косо-скрученного таза.

Таким образом, при обследовании у ребенка выявлены следующие синдромы: синдром двигательных нарушений (в виде левостороннего гемипареза); синдром кожного дизэмбриогенеза. На МРТ головного мозга диагностирована шизэнцефалия теменной доли справа.

На основании типичных кожных изменений с четкой стадийностью, наличия кожных изменений у родственников ребенка, родового анамнеза матери, данных МРТ-исследования ребенку выставлен диагноз: синдром недержания пигмента Блоха — Сульцбергера, нейродермальная форма. Врожденная аномалия развития головного мозга (шизэнцефалия теменной доли справа с закрытыми краями), левосторонний гемипарез с нарушением функции ходьбы.

Клинический случай № 2

Ребенок Г., 2011 г.р., поступил на лечение в АО «РДРЦ» 12.10.2015.

Диагноз при поступлении: врожденный порок развития головного мозга (врожденная гидроцефалия), задержка темпов психомоторного развития.

Жалобы при поступлении: на слабость в конечностях, задержку темпов развития (самостоятельно

не сидит, не стоит, не ходит), задержку речевого развития.

Перинатальный анамнез: Ребенок от I беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первой половине. Роды I в срок 39 недель, первичная слабость родовой деятельности. Масса тела при рождении 3500,0. Оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. Находилась в ОИТ с диагнозом «церебральная ишемия 1–2-й степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром». Под наблюдение участкового педиатра выписана в возрасте 1 мес.

Задержка темпов развития наблюдалась с раннего возраста. Диагноз ВПР ЦНС (врожденная гидроцефалия) выставлен на основании данных КТ в возрасте 1 год.

В феврале-марте 2015 г. у ребенка наблюдались 3 приступа судорог клонико-тонического характера с адверсией глаз вверх, по поводу чего был назначен нипезам по 50 мг на ночь.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Видимые слизистые розовые, чистые от высыпаний. На кожных покровах обилие участков депигментации спиралевидной формы на туловище (рис. 4) и лампасно расположенных на конечностях (рис. 5). Описанные кожные изменения родители отмечают с первых дней жизни ребенка. Аускультативно в легких дыхание



Рисунки 6, 7. Ребенок Г. Лицевой дисморфизм

везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Неврологический статус. Окружность головы 56,0 см, мозговая часть черепа увеличена — череп башенной формы, долихоцефаличен (рис. 6). Сознание ясное. Инструкции выполняет частично. Словарный запас 4 слова. Глазные щели, зрачки равны. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное. Диффузная мышечная гипотония. Рекурвация крупных суставов конечностей. Сухожильные рефлексы высокие, равные. Патологические стопные знаки. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, седловидный нос, низко посаженные ушные раковины, сросшиеся мочки ушей, готическое небо, низкая граница роста волос (рис. 6, 7), арахнодактилия. Контроль головы удовлетворительный, самостоятельно переворачивается, опоры на руки нет, корпус в положении сидя не удерживает, не стоит, не ходит самостоятельно. Опора на ноги слабая. Плоско-вальгусная установка стоп при вертикализации. Шаговый рефлекс вызывается.

КТ головного мозга от 15.07.12: признаки внутренней нормотензивной гидроцефалии.

ЭЭГ от 14.10.15: в передних отведениях, больше слева, регистрируются патологические комплексы «острая волна», «острая-медленная волна» билатерально-асинхронно с появлением диффузных вспышек в виде острых волн.

В результате проведенного клинико-инструментального обследования у ребенка диагностированы следующие нарушения: синдром двигательных нарушений (тетрапарез смешанного характера); синдром кожного дизэмбриогенеза; синдром задержки психоречевого развития. По данным КТ головного мозга у ребенка имеются признаки внутренней гидроцефалии. На ЭЭГ зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов «острая волна», «острая-медленная волна».

На основании жалоб при поступлении, данных анамнеза, объективного и неврологического осмотра выставлен клинический диагноз: гипомеланоз Ито, нейрокутанная форма. Врожденная энцефалодистрофия с тетрапарезом смешанного характера, макроцефалией, выраженной задержкой психоречевого и моторного развития. Симптоматическая эпилепсия.

Обсуждение

Оба заболевания — болезнь Блоха — Сульцбергера и гипомеланоз Ито — относятся к болезням, при которых поражаются производные наружного зародышевого листка — эктодермы. Таким образом, в патологический процесс могут вовлекаться кожа, нервная система, орган зрения, зубочелюстная система, костная и пищеварительная системы. При НП не менее чем в 50 % случаев прослеживается семейный анамнез [45], ГИ встречается спорадически.

Как уже было сказано выше, болезнь Блоха — Сульцбергера развивается в результате мутации ИКК- γ -гена (КарраВ-Kinasa — ИКК), расположенного на хромосоме Xq28 [25, 44]. Наиболее частой мутацией при НП является геномная перестановка в результате делеции части гена NEMO. Было показано, что эта перестановка происходит во время мейоза отцовской яйцеклетки и вызывает 80 % новых мутаций [9].

Регуляторная субъединица ИКК- γ -гена (под названием NEMO) активирует нуклеарный (ядерный) фактор κ B (карра В — «каппа-би»; NF- κ B). Последний относится к цитоплазматическим белкам, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаются в ядро, где связываются с промоторными участками более чем 100 генов (по другим данным, более 300) [1]. Именно эти гены регулируют процессы клеточной пролиферации, обеспечивают регуляцию апоптоза, воспалительных и аутоиммунных реакций. Анализ экспрессии человеческого и мышиноного NEMO показал, что ген

становится активным в самом начале эмбриогенеза и экспрессируется повсеместно [21].

Активированный фактор NF-κB должен защищать клетки от ФНО (фактор некроза опухоли)-альфа-индуцированного апоптоза. В случае же мутации IKK-γ-гена (NEMO) клетки организма становятся сверхчувствительными к проапоптотическим сигналам. Избыточный апоптоз клинически проявляется развитием воспалительной реакции с высыпанием везикулезных элементов; плод мужского пола погибает в результате развития процесса апоптотической гибели гепатоцитов, индуцированного ФНО.

В отличие от болезни Блоха — Сульцбергера гипомеланоз Ито считается генетическим заболеванием с варибельным типом наследования. Точка зрения, согласно которой заболевание связывается с локусом Xp11, признается далеко не всеми исследователями. В связи с тем что при ГИ описаны различные генетические дефекты, тип наследования этого заболевания считается варибельным: признается существование аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного, рецессивного сцепленного с X-хромосомой типов наследования [7, 40]. Вследствие подобного многообразия генетическое консультирование и пренатальная диагностика становятся весьма проблематичными.

Наиболее типичными клинико-диагностическими критериями и болезни Блоха — Сульцбергера, и гипомеланоза Ито являются кожные изменения, которые при синдроме НП проходят 4 стадии (воспалительная — веррукозная — гиперпигментации — гипопигментации), а при ГИ сразу дебютируют участками гипопигментации. Для обоих заболеваний типично расположение кожных изменений, которые имеют вид брызг шампанского, спиралевидных завихрений, «мраморного кекса» на туловище и «лампасов» на конечностях, вдоль линий, которые были описаны в 1901 г. немецким дерматологом Alfred Blaschko. Считается, что эти линии представляют собой пути миграции клеток в процессе эмбриогенеза и информация о них ассоциирована с X-хромосомой. Линии Блашко визуализируются при нарушении миграции меланобластов в процессе дифференцировки на 10–25-й неделях внутриутробного развития [32].

Остальные клинические проявления при синдроме НП и ГИ многообразны и неспецифичны и отражают вовлечение в процесс производных эктодермы.

Поражение зубов (как элемента костной ткани) при синдроме НП встречается в виде гиподонтии (уменьшение количества зубов вследствие нарушения их закладки) или первичной анодонтии (полное отсутствие закладки зубов), описаны зубы конической формы [45].

Среди поражений органа зрения в литературе описывают страбизм, нистагм, катаракту, атрофию

зрительного нерва [45]. Darne с соавт. [15] описали пациентку с ишемической васкулопатией, которая привела к отслойке сетчатки. В 2011 г. O'Doherty [33], описывая 11 пациентов с синдромом НП, поражения органа зрения отмечал у 5 из них (45,5 %), при этом отслойка сетчатки наблюдалась в 6 глазных яблоках (у 11 пациентов из 22).

Пожалуй, наиболее тяжелыми клиническими проявлениями синдрома НП, зачастую определяющими прогноз заболевания, являются поражения нервной системы в виде спастических параличей, задержки моторного развития, микроцефалии [37]. Данные литературы, касающиеся описания результатов МРТ, свидетельствуют о возможности развития у пациентов кист мозга, некрозов коры головного мозга, атрофии базальных ганглиев, нарушения миелинизации, различных дисмиграционных нарушений (шизенцефалия, нодулярная гетеротопия, сулькации извилин мозга) [36].

В 2014 г. Minic с соавт. [30], основываясь на мета-анализе клинических данных в литературе, представили диагностические критерии для болезни Блоха — Сульцбергера. Большие критерии включают любой из 4 этапов поражения кожи, описанных Landy and Donnai (1993) [28]; малые критерии включают поражение зубной системы, органа зрения, центральной нервной системы, числовые аномалии сосков, а также несколько самопроизвольных аборт у матери и результаты гистологического исследования кожи.

Описывая в 1952 г. клинический случай гипомеланоза, M. Ito характеризовал его как чисто дерматологическое заболевание. Однако в последующие годы ряд исследователей описали экстрадермальные синдромы, которые могут встречаться при ГИ.

Среди неврологических проявлений в литературе описывают диффузную мышечную гипотонию, страбизм, нистагм, интеллектуальный дефицит, аутистическое поведение (около 10 % случаев), а также эпилепсию [7, 34, 35], при этом подчеркивается, что поражения нервной системы очень варибельны и непостоянны у разных пациентов [34]. Среди результатов МРТ-исследования головного мозга описаны гемимегалэнцефалия [31], клинически сопровождающаяся умственной задержкой и мозжечковой симптоматикой; брахицефалия с полимикрогирией и другими нарушениями корковой миграции [18]. Умственная отсталость различной степени выраженности встречается при ГИ у 40–43 % пациентов [6, 36].

Эпилептические приступы описываются у 50 % больных [6]. В младенческом возрасте эпилепсия дебютирует с инфантильных спазмов (синдром West) [31], у детей школьного возраста преобладают генерализованные тонико-клонические приступы, в составе которых в ряде случаев удается выделить фокальный компонент [39]. Миоклонические при-

ступы зустрічаються рідко (10 %). Достатньо часто приступи оказуються резистентними к проводимой фармакотерапії — медикаментозной ремісії удається досягти в 40 % випадків [14].

При ГИ описані ураження органа зору (пигментная дегенерація сітчатки, гипопигментація радужной оболочки, гипоплазія дисків зрительних нервів, мікрофтальм) [26] і пороки внутрішніх органів (врожені пороки серця, єдинична почка, гипогеніталізм) [16].

Лечення як болізни Блоха — Сульцберґера, так і гипомеланоза Іто — исключительно симптоматическое.

Базовими препаратами для лічення судорожних приступів являються вальпроати і карбамазепіни. Перші назначаються при генералізованих тоніко-клоніческих приступах, вторые — при наличии фокальной составляющей в структуре приступа. Возможно применение препаратов новой генерации — левотирацетам, топирамата. При устойчивых к терапии судорогах рекомендуется использование двух препаратов (вальпроат + карбамазепин, вальпроат + топирамат, вальпроат + левотирацетам) [14]. При синдроме Веста стартовым препаратом считается вигабатрин (сабрил), препаратом второй линии — вальпроевая кислота. Третий препарат в монотерапии — топирамат. Эффективность других противосудорожных препаратов в лечении синдрома Веста сомнительная [8]. В случае, если монотерапия не приводит к контролю над приступами, рекомендуется использование 2 препаратов: назначается комбинация вигабатрина с вальпроатами, вальпроатов с топираматом. При неэффективности медикаментозного лечения встает вопрос о необходимости нейрохирургического вмешательства (например, кортикальная резекция при гетеротопиях или рассечение мозолистого тела — каллозотомия) [39].

При задержке психоречевого развития возможно применение традиционного лечения ноотропами и вазоактивными препаратами с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента (наличие микроцефалии, судорожных приступов, пороков сердечно-сосудистой системы).

По показаниям осуществляется ортопедическая коррекция, оперативное устранение пороков сердца и крупных сосудов; для лечения патологии со стороны органов зрения и зубочелюстной системы привлекаются офтальмолог и челюстно-лицевой хирург.

Коррекции изменений со стороны кожи не требуется, при желании пациента их устранение возможно с помощью косметической хирургии.

Выводы

Подводя итог, в первую очередь нужно отметить, что генетические заболевания, относящиеся к группе дисхромий, не являются редкими как в практике

детского невролога, так и, наверняка, в практике врача-интерниста. Только за 6 месяцев через одно из отделений нашего центра прошли 2 таких пациента. К примеру, по данным Темина с соавт., гипомеланоз Ито выявляется в 1 случае на 600–700 первичных посещений детского невролога [5]. Поэтому проблему ранней диагностики подобных заболеваний можно объяснить отсутствием диагностической настороженности среди врачей и, возможно, малой информированностью о заболеваниях, при которых происходит сочетанное поражение кожи и нервной системы.

При этом ранняя диагностика этих заболеваний безусловно необходима для уточнения медицинского и социального прогноза для пациента, профилактики возможных осложнений (например, отслойки сетчатки) и для осуществления пренатальной диагностики возможной генетической патологии в семье больного.

Список литературы

1. *Детская неврология / Под ред. Петрухина А.С. — М.: Гэотар-Медиа, 2012. — Т. 2. — 560 с.*
2. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац с соавт.: Пер. с англ. В.П. Адашкевича, М.В. Гатмана. — М.: БИНОМ, 2012. — С. 689-690.*
3. *Bardach M. Systematislette Naevusbildungen bei einem eineiigen Zwillingsspor // Z. Kinderheilkd. 1925; 39: 542.*
4. *Bloch B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (incontinentia pigmenti) // Schweizerische medizinische Wochenschrift, Basel. 1926; 56: 404-405*
5. *Sulzberger M.B. Über eine bisher nicht beschriebene kongenitale Pigmentanomalie (incontinentia pigmenti) // Archiv. f. Dermatologie und Syphilis, Berlin. 1927; 154: 19-32.*
6. *Siemens H. Die Melanosis cori degenerativa eine neue Pigmentdermatose // Arch. Dermatol. Syph. 1929; 157: 382-91.*
7. *Incontinentia Pigmenti, Familial Male-Letal Type Bloch-Sulzberger Syndrome // Cassandra L. Kniffin. Updated: 11/3/2014. <http://omim.org/entry/308300?search=308300&highlight=308300>.*
8. *Rudneva N.S. Sindrom Bloha-Sul'cbergera // Vestn. Dermatol. Venerol. 2012; 5: 84-91.*
9. *Chang J., Chiu P., Chen Y. et al. Multiple clinical manifestations and diagnostic challenges of incontinentia pigmenti: 12 years' experience in 1 medical center // J. Chin. Med. Assoc. 2008; 71: 455-60.*
10. *Ehrenreich M., Tarlow M., Godlewska-Janusz E. et al. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder // Cutis. — 2007; 79: 355-62.*
11. *Garcia-Dorado J., de Unamuno P., Fernandez-Lopez E., Veloz J.S., Armijo M. Incontinentia pigmenti: XXY male with a family history // Clin. Genet. 1990; 38: 128-138.*
12. *Махнева Н.В., Тарасова З.М., Нароган М.В., Давиденко Е.Б. с соавт. Синдром Блоха — Сульцберґера (клініко-іммунопатологічне спостереження) // Клініч. дерматол. і венеролог. — 2013. — № 6. — С. 36-45.*
13. *Cohen P.R., Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith Wiedmann syndrome, Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti and supernumerary nipples // Dermatol. Clin. — 1995; 13: 211-219.*
14. *Goldberg M.F., Custis P.H. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch Sulzberger syndrome) // Ophthalmology. — 1993; 100: 1645-1654.*
15. *Landy S.J., Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) // J. Med. Genet. 1993; 30: 53-59.*
16. *Hypomelanosis of Ito // Ada Hamosh: 5/23/2001. <http://omim.org/entry/300337?search=300337&highlight=300337>*
17. *Griebel V., Krügeloh-Mann I., Michaelis R. Hypomelanosis of Ito-report of four cases and survey of the literature // Neuropediatrics. 1989; 20: 234-7.*

18. Kentab A., Hassan H., Hamad M., Alhumidi A. The neurologic aspects of hypomelanosis of Ito: Case report and review of the literature // *Sudanese Journal of Paediatrics*. 2014; Vol. 14, № 2: 61-70.
19. Michiko H., Saito K., Yajima K., Fukuyama Y. Clinico-pathological study on hypomelanosis of Ito. A neurocutaneous syndrome // *Brain and Development*. 9: 141-53.
20. Pellegrino J., Schnur R., Kline R. Zackai E., Spinner N. Mosaic loss of 15q11q13 in a patient with hypomelanosis of Ito: is there a role for the P gene? // *Hum. Genet*. 1995. 96: 485-489.
21. Thomas I., Frias J., Cantu E., Lafer C. et al. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism // *Am. J. Hum. Genet*. 1989; 45: 193-205.
22. Turleau C., Taillard F., Doussau de B., Delepine N. et al. Hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians) and mosaicism for a microdeletion of 15q1 // *Hum. Genet*. 1986; 74: 185-187.
23. Hatchwell E. Hypomelanosis of Ito and X; autosome translocations: a unifying hypothesis // *J. Med. Genet*. 1996; 33: 177-83.
24. Ruggieri M., Pavone L. Topical Review: Hypomelanosis of Ito: Clinical Syndrome or Just Phenotype? // *Journal of Child Neurology*. 2000; 15: 635-44.
25. Succì I.B., Rosman F.C., Oliveira E.F. Incontinentia pigmenti. Do you know this syndrome? *An Bras. Dermatol*. 2011; 86: 3: 608-610.
26. Smahi A., Courtois G., Vabres P. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-κB activation and is a cause of incontinentia pigmenti // *Nature*. 2000; 405: 466-472.
27. Aradhya S., Woffendin H., Jakins T. et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-γ) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations // *Hum. Molec. Genet*. 2001; 10: 2171-2179.
28. Головач И.Ю. Ядерный фактор κB (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний // *Рациональная фармакотерапия*. — 2012. — № 3 (24). — С. 46-51.
29. Green M. *Catalog of mutant genes and polymorphic loci // Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse / Lyon M., Searle A. — Oxford and New York: Oxford Univ. Press (pub.) — 2nd ed., 1989.*
30. Мухин К.Ю., Боровиков К.С., Кузина Н.Ю. с соавт. Гипомеланоз Ито — редкий случай из практики невролога // *Русский журнал детской неврологии*. — 2006. — Т. 1 (1). — С. 38-41.
31. Rubin M. Incontinentia pigmenti achromians. Multiple cases within a family // *Arch. Dermatol*. 1972; V. 105(3): P. 424-425.
32. Nehal K.S., PeBenito R., Orlow S.J. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko // *Arch. Dermatol*. 1996; 132: 1167-1170.
33. Darne S., Carmichael A.J. Isolated recurrence of vesicobullous incontinentia pigmenti in a schoolgirl // *Br. J. Dermatol*. 2007; 156: 600-602.
34. O'Doherty M., McCreery K., Green A.J., Tuwir I., Brosnahan D. Incontinentia pigmenti-ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature // *Brit. J. Ophthal*. 2011; 95: 11-16.
35. Phan T., Wargon O., Turner A. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives // *Clin. Exp. Dermatol*. 2005; 30: 474-480.
36. Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S., Velazquez-Fragua R., Martinez V. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients // *Neurologia*. 2006; 21: 239-248.
37. Minic S., Trpinac D., Obradovic M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update // *Clin. Genet*. 2014; 85: 536-542.
38. Миронов М.Б., Боровикова Н.Ю., Боровиков К.С., Мухин К.Ю. Эпилепсия при гипомеланозе Ито: два случая в клинической практике // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 8-12.
39. Ogino T., Hata H., Minakuchi E. et al. Neurophysiologic dysfunction in hypomelanosis of Ito: EEG and evoked potential studies // *Brain Dev*. 1994; 16: 407-412.
40. Montagna P., Procaccianti G., Galli G. et al. Familial hypomelanosis of Ito // *Eur. J. Neurol*. 1991; 31: 345-347.
41. Fujino O., Hashimoto K., Fujita T. et al. Clinico-neuropathological study of incontinentia pigmenti achromians: an autopsy case // *Brain Dev*. 1995; 17: 425-427.
42. Мухин К.Ю. Гипомеланоз Ито / Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина // *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. — М.: АртСервис Лтд, 2011. — С. 427-676.
43. Pascual-Castroviejo I., Roche C., Martinez-Bermejo A. et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases // *Brain Dev*. 1998; V. 20 (1): P. 36-43.
44. Placantonakis D., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T. Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis Ito // *Epilepsia*. 2005; V. 46(2): P. 329-331.
45. Cross H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy — issues in diagnosis and management // *Epilepsia*. 2005; V. 46, Suppl. 10: P. 17-23.
46. Jelinek J.E., Bart R.S., Schiff G.M. Hypomelanosis of Ito ('incontinentia pigmenti achromians'): report of three cases and review of the literature // *Arch. Derm*. 1973; 107: 596-601.
47. Donnai D., Read A.P. Hypomelanosis of Ito. (Letter) // *Lancet*. 1992; 339: 819-820.
48. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия // *Справочное руководство для врачей*. — М.: Системные решения, 2008. — 223 с.

Получено 04.11.15 ■

Лісовський Є.В.¹, Хан Л.А.¹, Жанатаєва Д.Р.², Жилкібаєв Г.Л.¹

¹АТ «Республіканський дитячий реабілітаційний центр», м. Астана, Казахстан

²АТ «Національний центр материнства і дитинства», м. Астана, Казахстан

СПАДКОВІ ДИСХРОМІЇ ШКІРИ, ЩО ПЕРЕБІГАЮТЬ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ: ДВА ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Резюме. У роботі надано опис 2 пацієнтів із синдромом Блоха — Сульцберґера і гіпомеланозом Іто, пролікованих на базі АТ «Республіканський дитячий реабілітаційний центр» в 2015 р. Обидва захворювання в дерматології відносяться до групи генодерматозів із дисхромією шкіри, а в неврології — до групи факоматозів. Генетична природа захворювання однозначно розшифрована при синдромі Блоха — Сульцберґера: захворювання розвивається внаслідок мутації NEMO/IKK-γ-гена, розташованого на хромосомі Xq28; гіпомеланоз Іто вважається проявом хромосомного мозаїцизму, хромосомна патологія виявляється не у всіх випадках захворювання. Обидва захворювання проявляються типовими шкірними змінами, які при синдромі Блоха — Сульцберґера дебютують у період новонародженості й зазнають 4 стадії змін; при гіпомеланозі Іто ділянки гіпопигментації з'являються у віці до 2 років. Представлені нами пацієнти крім характерних шкірних проявів захворювань мали симптоми ураження нервової системи.

Ключові слова: Блоха — Сульцберґера синдром, гіпомеланоз Іто, нетримання пігменту.

Lysovskiy Ye.V.¹, Khan L.A.¹, Zhanataieva D.Zh.², Zhilkibaev H.L.¹

¹JSC «Republican Children's Rehabilitation Center», Astana

²JSC «National Center for Maternal and Child Health», Astana, Kazakhstan

HEREDITARY SKIN DYSCROMIA WITH NERVOUS SYSTEM LESION: TWO CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Summary. The description of two patients with Bloch-Sulzberger syndrome and hypomelanosis of Ito treated in the JSC «Republican Children's Rehabilitation Center» in 2015 is provided in this article. Both diseases in dermatology belong to the group of genodermatosis with skin dyschromia, and in neurology — to the group of phacomatoses. The genetic nature of the disease is clearly determined in Bloch-Sulzberger syndrome: the disease develops due to mutations in NEMO/IKK-γ gene located on chromosome Xq28; hypomelanosis of Ito is considered as a manifestation of chromosomal mosaicism, a chromosomal abnormality is found not in all cases. Both diseases are manifested by typical skin changes, which in Bloch-Sulzberger syndrome appear in the neonatal period and undergo 4 stages of changes; in hypomelanosis of Ito, areas of hypopigmentation appear before the age of 2 years. Patients described by us in addition to the typical skin manifestations of diseases had symptoms of the nervous system lesion.

Key words: Bloch-Sulzberger syndrome, hypomelanosis of Ito, incontinentia pigmenti.