

©Т. М. Косовська, І. Б. Черноmidз, В. О. Косовська

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»***НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ЯК РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА**

НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ЯК РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА. Нейрофіброматоз – системне спадкове захворювання з переважним ураженням шкіри, пухлинами нервової системи і значною фенотипічною варіабельністю. Складна діагностика даного захворювання потребує комплексного та міждисциплінарного підходу.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ КАК РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА. Нейрофиброматоз – системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи, опухолями нервной системы и значительной фенотипической вариабельностью. Сложная диагностика данного заболевания требует комплексного и междисциплинарного подхода.

NEUROFIBROMATOSIS AS A RARE PATHOLOGY IN PEDIATRIC PRACTICE. Neurofibromatosis is a system genetical disorder mainly affecting the skin, tumors of the nervous system and considerable phenotypic variability. The complex nature of this disease requires a comprehensive and multidisciplinary approach.

Ключові слова: нейрофіброматоз, діти.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, дети.

Key words: neurofibromatosis, children.

ВСТУП. Нейрофіброматоз (НФ) вперше описав у 1882 році німецький патолог Фрідріх Даніель фон Реклінгхаузен (F. D. Recklinghausen), який спостерігав серію пацієнтів із поєднанням шкірних уражень і пухлинами центральної та периферичної нервової системи. НФ – група фактоматозів (грецькою *phakos* – пляма, *matosis* – пухлина), є декілька нозологічних форм: НФ I, II, III і IV типів. Близько 90 % усіх хворих мають НФ I типу [1, 2].

Нейрофіброматоз I типу (НФ1, класичний, периферійний, власне хвороба Реклінгхаузена) – це системне спадкове захворювання з переважним ураженням шкіри та нервової системи, успадковується аутосомно-домінантно, без специфічної расової чи гендерної схильності, з варіабельною експресивністю та генетичним мозаїцизмом і є одним з найпоширеніших моногенних захворювань людини, зустрічається з частотою не рідше 1:3000–1:4000 населення. Загальна кількість хворих у світі наближається до 1 мільйона, а в Україні – приблизно 10–11 тисяч [3, 4].

Захворювання зумовлене мутацією гена NF1 в 17q-хромосомі (17q11.2). Ген NF1 є одним з основних генів-супресорів пухлинного росту для 30 % тканин організму, перш за все нейроектодермального походження. Продуктом гена NF1 є великий білок нейрофібромін, який забезпечує контроль за ростом клітин (допомагає утримувати специфічний протоонкогенез у неактивній формі). При пошкодженні даного гена в одній з хромосом 17-ї пари 50 % нейрофіброміну, що синтезується, стає дефектним і спостерігається зміщення рівноваги росту клітин у бік проліферації та/або недостатньої диференціації клітин, що, зрештою, призводить до порушень туморогенезу, тобто до розвитку пухлин. Приблизно половина випадків – це наслідок нових мутацій. Частота мутацій гена NF1 визначена як 1×10^{14} (одна з

найвищих серед спадкових захворювань людини). Описані різні типи мутацій: великі та малі делеції, транслокації гена, заміни нуклеотидів (усього більше 100 варіантів), що значно ускладнює їх пошук під час молекулярно-генетичного дослідження [5, 6]. Клінічна діагностика НФ1 ґрунтується на виявленні діагностичних критеріїв, рекомендованих Міжнародним комітетом експертів з нейрофіброматозу при Національному інституті здоров'я США в 1987 році [5, 7]. Діагноз може бути встановлений при наявності у хворого не менше двох з таких ознак: не менше п'яти плям кольору «кави з молоком» діаметром більше 5 мм у дітей препубертатного віку і не менше шести таких плям діаметром понад 15 мм у постпубертатному віці; плями чітко окреслені, світло-коричневого кольору, можуть зустрічатися при народженні, проте найчастіше – протягом першого року життя (у 82 % випадків), до 4-го року життя вони рееструються в усіх дітей з НФ1, їх кількість і розміри зростають до досягнення статевого віку, пізніше ці показники можуть знижуватися; дві та більше нейрофіброми будь-якого типу чи одна плексиформна нейрофіброма; множинні дрібні пігментні плями за типом веснянок, які локалізуються у великих складках шкіри (пахвові та/або пахвинні ділянки) – симптом Кроува (Crowe) у 90 % хворих на НФ1; гліома зорового нерва; два та більше вузликів Ліша (пігментована меланоцитна гамартома райдужної оболонки), яку виявляють при огляді за допомогою щільної лампи. У випадку множинних вузликів цей симптом є патогномонічним для НФ1 і спостерігається у більш ніж 90 % хворих протягом другого десятиріччя життя; дисплазія крила клиноподібної кістки або уроджене стоншення кортикального шару довгих трубчастих кісток з наявністю псевдоартрозу чи без нього; наявність у родичів першого ступеня нейрофіброматозу I типу за тими ж критеріями.

Радикального методу лікування нейрофібромату поки що не існує. Для лікування цього захворювання традиційно використовуються методи симптоматичної терапії та хірургічне видалення пухлин або променева терапія нейрофібром внутрішніх органів.

Першу спробу патогенетичного підходу до лікування зробив V. Riccardi в 1987 році, коли він запропонував довготривале використання кетотіфену (в дозі 2–4 мг протягом 1,5–3 років) для стабілізації мембран опасистих клітин, вважаючи, що саме дегрануляція цих клітин стимулює ріст пухлин. Клінічний перебіг НФ1 дуже варіабельний, середня тривалість життя, ймовірно, коротша на 10–15 років порівняно із загальною популяцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дане дослідження проведено на випадку з практики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Ірину, 5 років 3 місяці, прийнято на стаціонарне лікування в пульмонологічне відділення КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» зі скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, задишку, кашель, нежить. З анамнезу захворювання: захворіла за 4 дні до госпіталізації, коли з'явилися вищеперераховані скарги. З анамнезу життя: дитина від II доношеної вагітності, яка перебігала на фоні токсикозу, загрози переривання, ХФПН. Пологи II термінові, оцінка за шкалою Апгар – 8/9 балів, безводний період – 4 год 20 хв, II період – 30 хв. Народилася з масою тіла 3400 г, зріст – 52 см. Після народження у дитини виявлено на шкірі множинні плями кофейного кольору, відмічалась затримка нейроемоційного розвитку: самостійна ходьба з 14 місяців, незграбна. Вперше мати звернулася у ТОДКЛ, коли дівчинці було 2 роки, зі скаргами на: погіршення мови (говорить до 5 слів) і ходьби, зміну поведінки, відсутність навичок охайності, погіршення зору. В неврологічному статусі: виражена динамічна та статична атаксія, часті падіння, погляд не фіксує, самостійна ходьба відсутня, м'язова гіпотонія, множинні плями кофейного кольору на шкірі тулуба та кінцівок. Обтяжений алергологічний анамнез: алергічна реакція на амоксиклав. З дитячих інфекційних захворювань перенесла скарлатину в 4 роки, вітряну віспу в березні 2014 року.

У віці 2 років дитині проведено МРТ головного мозку і виявлено множинні вогнища у головному мозку. Стан її різко погіршився після перенесеної вітряної віспи. Проведено МРТ головного мозку і виявлено наростання гідроцефалії. У серпні 2014 року дівчинка перебувала на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», де проведено вентрикулоперитонеальне шунтування зліва (ЛШС-1). Дитина консультована в Національному інституті раку, Українському медичному центрі реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України.

При госпіталізації: стан середньої тяжкості, зумовлений інтоксикаційним синдромом та основним захворюванням. Шкірні покриви бліді, на шкірі – множинні плями кофейного кольору. Дихання через ніс утруднене. Зів помірно гіперемований. Над легенями – вкорочення перкуторного звуку паравертеб-

ально, жорстке дихання, розсіяні сухі «свистячі» хрипи, ЧД – 28 за 1 хв, ЧСС – 110 за 1 хв. У неврологічному статусі: погляд не фіксує, двобічний екзофтальм, періодично вертикальний ністагм, пожвавлені сухожильні рефлекси, виражена динамічна атаксія, помірно виражена інтенція в руках.

МРТ голови: на нативних серіях сагітальних, аксіальних та коронарних МР-сканів головного мозку в режимах T1, T2 зважених зображень, FLAIR. Супраїнфратенторіально в білій мозковій речовині, перивентрикулярно, переважно потиличний ріг лівого, скроневої роги бічних шлуночків та тіло III шлуночка, в базальних ядрах, внутрішніх капсулах, гіпоталамусі, ніжці, мості мозку, ніжках та півкулях мозочка, довгастому мозку візуалізуються осередки дифузної та вогнищево зміненого МР-сигналу, помірно гіперінтенсивного на T2 зважених зображеннях, FLAIR, ізointенсивного на T1, без вираженого мас-ефекту. Визначається симетричне значне потовщення, місцями вузлове, зорових нервів, трактів та перехрестя за рахунок утворів, що виповнюють практично весь ретробульбарний простір, помірно гіперінтенсивних на T2 зважених зображеннях, ізointенсивних на T1 (астроцитомі, гліоми). Очніці розташовані симетрично, звичайних розмірів, мають чіткі контури з утворенням орбітального конуса (кута). Диференціація адено- та нейрогіпофіза не змінена, воронка розміщена центрально. Мосто-мозочкові кути без особливостей. Шлуночкові системи асиметрично дилатовані: тіла бічних шлуночків на рівні отворів Монро D=3 мм та S=13 мм, тіло III шлуночка звужене за рахунок вищеповисаних змін. Субарахноїдальні конвексимальні простори, цистерни та щілини не розширені. Додаткові пазухи носа пневматизовані відповідно до віку. Комірки соскоподібних відростків вільні. В режимі МР-ангіографії прохідність магістрального інтракраніального кровотоку збережена. Вілізієве коло без особливостей.

Обстеження: загальний аналіз крові: Eг – $3,77 \times 10^{12}/л$, Hb – 119 г/л, КР – 0,9, Le – $10 \times 10^9/л$, п – 8, с – 45, е – 1, л – 42, м – 4, ШОЕ – 5 мм/год. Біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі в межах норми. Копрограма – цисти лямблій виявлено, грибки – покривають 1/3 п.з.

УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена (права частка – 101 мм, ліва – 46 мм), контур рівний, структура дрібнозерниста, однорідна, ехогенність звичайна, жирова інфільтрація не виражена. Жовчний міхур: овальної форми, розміри – 41×14 мм, стінка – 1,7 мм, не ущільнена, не потовщена, не містить конкрементів, перегин у шийці, холедох не розширений. Підшлункова залоза: розміри – 11×7×10 мм, контур рівний, чіткий, ехогенність підвищена, структура однорідна, дрібнозерниста, ущільнена. Селезінка: не збільшена, розміри – 75×31 мм, не потовщена, ехогенність звичайна, структура однорідна, контур рівний, чіткий. Нирки: права – 75×31 мм, ліва – 71×33 мм, не збільшені, контури рівні, положення типові, чашково-мисковий комплекс не розширений, не деформований, не подвоєний, не ущільнений, не містить конкрементів, поодинокі дрібні ехопозитивні включення до 1,5 мм. Сечовий міхур виповнений, стінка – 3,1 мм.

Рентгенографія органів грудної порожнини: периваскулярна, перибронхіальна інфільтрація з елементами вогнищевості з обох сторін. Корені інфільтровані. Реберно-діафрагмальні синуси вільні. Сog – талія згладжена.

Консультація спеціалістів: окуліст – атрофія зорових нервів, практична сліпота обох очей, вторинна розбіжна косоокість лівого ока, ністагм обох очей; логопед – затримка мовного розвитку; оториноларинголог – гострий ринофарингіт; гастроентеролог – дисфункція біліарного тракту, лямбліоз кишечника; психіатр – синдром емоційно-вольової нестійкості.

Клінічний діагноз: нейрофіброматоз I типу, множинні пошкодження головного мозку, двостороннє пошкодження зорових нервів, лобно-підкіркових ділянок, моста і ніжок мозку, гіпертензивно-гідроцефальний синдром. Вентрикулоперитонеальне шунтування справа (ЛШС-1) (05.08.2014 р.). Позагоспітальна двобічна пневмонія неуточненого генезу, гострий перебіг, ДН II ступеня. Гострий ринофарингіт. Атрофія зорових нервів. Практична сліпота обох очей. Вторинна розбіжна косоокість лівого ока. Ністагм обох очей. Дисфункція біліарного тракту. Лямбліоз кишечника. Синдром емоційно-вольової нестійкості.

Лікування: в/в краплинно розчин натрію хлориду 0,9 %, еуфілін, преднізолон, розчин глюкози 5 %, вітамін С, розчин Рінгера, цефтріаксон, лазолван,

неофілін, лактовіт, лінекс, нурофен, хофітол, зентел, складні мезатонові краплі, промивання носа сольовим розчином.

ВИСНОВКИ. 1. Нейрофіброматоз є комплексною генетичною патологією з множинними проявами і значною фенотипічною варіабельністю.

2. Складна діагностика даного захворювання потребує комплексного та міждисциплінарного підходу. Координована робоча команда повинна включати генетика, невролога, нейрохірурга, радіолога, офтальмолога, ортопеда, дерматолога, пластичного хірурга, нейропсихолога, онколога.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Основним завданням наукових досліджень є розробка методів патогенетичного лікування нейрофіброматозу I типу, які б дали змогу стримувати появу нових і ріст існуючих пухлин, а також запобігати розвитку ускладнень. Пренатальна діагностика NF1 проводиться у випадках виявлення хворих (чи безсимптомних / малосимптомних носіїв патологічного гена) батьків. При виявленні плям кофейного кольору на шкірі дитини необхідна консультація онколога в ургентному порядку з метою своєчасної діагностики даного захворювання. Потрібно підвищувати рівень професійної підготовки лікарів первинної ланки (сімейних лікарів, дільничних педіатрів) з клінічної генетики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Квасніцький М. В. Нейрофіброматоз-1 (огляд літератури) / М. В. Квасніцький // Укр. нейрохірург. журн. – 2001. – № 4. – С. 13–23.
2. Neurofibromatosis type 1 revisited / V. C. Williams, J. Lucas, M. A. Babcock [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123(1). – P. 124–133.
3. Козлов А. В. Нейрофіброматоз 1 (НФ1) / А. В. Козлов // Хирургия опухолей основания черепа / под ред. А. Н. Коновалова. – М. : ОАО «Можайский полиграфический комбинат», 2004. – С. 166–169.
4. Цимбалюк В. І. Очні прояви нейрофіброматозу / В. І. Цимбалюк, М. В. Квасніцький, Л. В. Задояний //

Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 72–73.

5. Ferner R. E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective / R. E. Ferner // Lancet. Neurol. 2007. – Vol. 6(4). – P. 340–351.

6. Savar A. Neurofibromatosis type I: genetics and clinical manifestations / A. Savar, D. M. Cestari // Semin. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 23(1). – P. 45–51.

7. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies / K. Yohay // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2009. – Vol. 9(3). – P. 247–253.

Отримано 11.03.15