

УДК 616—006.38.03

Нейрофіброматоз 2 (огляд літератури)

Квасніцький М.В.

Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги,
м. Тернопіль, Україна**Ключові слова:** нейрофіброматоз 2**Синоніми:** центральний нейрофіброматоз, НФ2, нейрофіброматоз 2 типу, двобічний слуховий нейрофіброматоз

Визначення. Прогресивне інвалідизуюче моногенне аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується утворенням двобічних вестибулярних шванном, а також множинних пухлин центральної і периферичної нервової системи, ранньою катарактою [31, 35, 54].

Стаття є логічним продовженням огляду літератури з проблеми нейрофіброматозу 1 в попередньому номері журналу.

Історичний ракурс. Нейрофіброматоз 2 (НФ2) ймовірно був описаний вперше Wishart у 1820 р.[13]. В одному з перших повідомлень про ізольовану двобічну слухову невринуому Н. Cushing [9], розглядав цю патологію як форму нейрофіброматозу (НФ), оскільки патологічні зміни при цьому були подібні до таких при хворобі Реклінгаузена. K.F.Young та співавтори [64] повідомили про документально підтверджений двобічний завитковий НФ, який, зважаючи на наявність нейрофібром і плям типу «кави з молоком», також розглядали як форму НФ у понад 100 членів однієї родини з штату Пенсільванія. R.Eldridge [11] вперше запропонував вважати двобічну невринуому слухових нервів самостійною формою НФ. Остаточний розподіл НФ на НФ1 і НФ2 проведений у 1987 р. після локалізації НФ1 гена в 17 хромосомі [4, 55] і НФ2 гена в 22 хромосомі [50, 62]. Завдяки прогресу в молекулярній біології встановлено, що хвороби, які раніше визначали як НФ, фактично спадково відмінні і клінічно неоднорідні, що і зумовило виділення двох окремих захворювань — НФ 1 і НФ 2 [22, 38, 48].

Генетика. НФ2 успадковується за аутосомно-домінантним типом [16, 45]. Майже у 50% пацієнтів з НФ2 у батьків діагностували це захворювання, у 50% — НФ2 є наслідком нової мутації[51]. Причому, більш тяжкий перебіг захворювання і ранній його початок у пацієнтів, що успадкували патологічний ген НФ2 від ма-

тері [14]. Центральний НФ виникає внаслідок точкової мутації НФ2 гена, що міститься в 22 хромосомі (22q12) [50,62]. НФ2 ген охоплює 110 кілобаз і включає 16 сталих і 1 альтернативний екзони [49]. НФ2 ген може продукувати РНК трьох розмірів — 7, 4,4 і 2,6 кілобаз [19]. Продукт гена названий мерлін через високу подібність з білками цитоскелету сімейства 4,1 [60]. Все сімейство білків має гомологічну ділянку (домен), яка складається з 270 амінокислот на N-кінці білка. Запропонована й інша назва цього білку — шваномін — у зв'язку з визнанням його ролі в попередженні виникнення шванноми. Мерлін, або шваномін, білок — супресор пухлин [49].

Епідеміологія. НФ2 виявляють у 5 — 10% всіх хворих з НФ [51]. Поширеність НФ2 становить 1 на 37 000 населення, немає ніяких етнічних чи расових відмінностей [60]. Фактична діагностична поширеність НФ2 тільки 1 на 200 000 при щорічній захворюваності 1 на 2 355 000 населення [13]. Захворювання починається у середньому у віці від 18 до 24 років, віковий діапазон від 2 до 70 років [45]. Тільки приблизно у 5% пацієнтів з НФ2 під час проведення комп'ютерної (КТ) чи магніторезонансної (МРТ) томографії головного і спинного мозку не було ознак пухлини до 35 років [51]. Хоча пухлини при НФ2 доброякісні, їх анатомічне розташування і численність спричиняють ранню смертність, тривалість життя становить у середньому 36 років, тривалість виживання після встановлення діагнозу — 15 років [15].

Верифікація. Двобічні вестибулярні шванноми патогномонічні для НФ2 [41], їх виявляють більше ніж у 90% дорослих пацієнтів [45]. Стандарт обстеження для ідентифікації вестибулярних шванном: МРТ головного мозку з зрізами 3 мм через внутрішні слухові канали в

сагітальній та аксіальній проекціях з контрастуванням і без такого. Причому МРТ не можна замінити КТ [8, 13]. Всім пацієнтам з вперше встановленим діагнозом НФ2 потрібне повне обстеження спинного мозку з використанням МРТ, що необхідно для вибору тактики лікування та прогнозу [18]. Важливе підсилення гадоліном (магнєвіст) зображення МРТ [17, 18]. Пацієнтам з пухлиною спинного мозку (насамперед з епендимомою та астроцитомою) проводити МРТ щорічно [20]. В сім'ях, де відзначений ранній початок НФ2, візуалізуючі дослідження слід починати в ранньому дитинстві. В таких сім'ях за відсутності змін МРТ у віці 16—18 років зменшується ризик успадкування НФ2 і, таким чином, полегшується прийняття рішення про репродукцію. Відсутність змін МРТ у віці 30 років робить успадкування мутантного НФ2 гена малоймовірним, це виправдовує припинення формального обстеження.

Патоморфологія. Пухлини при НФ2 походять з шванівських, мєнінгеальних і гліальних клітин [57]. НФ2-асоційовані вестибулярні шванноми, а також мєнінгіоми мають більш високий ступінь ділення клітин, ніж не пов'язані з НФ2 [1]. В той же час V.Kasantikul та співавтори [24] стверджують, що гістологічні відмінності між акустичними невриномами при НФ2 і односторонніми акустичними невриномами не виявлені; відмінні вони лише за хірургічною анатомією [28]. Немає гістологічних відмінностей між гліальними пухлинами у пацієнтів з НФ2 і спорадичними [1]. Приблизно 40% НФ2 вестибулярних пухлин мають часткову структуру, що нехарактерне для спорадичних пухлин [57]. НФ2 пухлини ростуть, як правило, з присінкової порції присінково-завиткового нерва, схильні вросати в завитковий нерв [3].

Дані гістологічного дослідження НФ2 пухлин суперечливі. І типові шкірні нейрофіброми, і пухлини в поєднанні нейрофібром та шванном описані у пацієнтів з НФ2 [59, 63]. Так, за даними деяких дослідників [31], гістологічна будова більшості пухлин оболонки нерва та параспинальних пухлин була типовою для шванном, і тільки в п'яти пухлинах у 46 пацієнтів були гістологічні особливості нейрофібром. Хоча діагностичні критерії для НФ2 первісно включають нейрофіброму, периферичні пухлини, як правило, шванноми, а не нейрофіброми [7]. Зокрема, тільки 5 з 29 пухлин шкіри при НФ2 були нейрофіброми, решта — шванноми,

відзначена необхідність ретельної гістологічної експертизи.

Діагностичні критерії. Клінічні прояви. Чіткі діагностичні критерії для НФ2 вперше сформульовані у 1987 р. на конференції з нейрофіброматозу Національного інституту здоров'я (NIH) США [38, 40], внаслідок чого отримали назву NIH-діагностичних критеріїв.

За NIH-діагностичними критеріями, про наявність НФ2 свідчить:

1. виявлення двобічних вестибулярних шванном за даними МРТ

або

2. наявність НФ2 у родичів по прямій лінії і чи а) односторонньої вестибулярної шванноми, чи б) дві ознаки із наступних: нейрофіброма, мєнінгіома, гліома, шваннома, ювенільне заднє підкапсулярне чечевицеподібне помутніння кришталика.

V.F.Mautner та співавтори [32] повідомили про 3 спостереження НФ2 без двобічних вестибулярних шванном, зазначаючи обмеженість NIH-критеріїв. K.H.Gutmann та співавтори [20] запропонували дещо уточнені критерії НФ2 при його поділі на підтверджений НФ2 і передбачуваний НФ2.

А. Діагностичні критерії для пацієнтів, у яких НФ2 підтверджений

1. Двобічні вестибулярні шванноми

або

2. Наявність НФ2 у родичів по прямій лінії і а) одностороння вестибулярна шваннома у віці до 30 років

чи

б) дві ознаки з наступних: мєнінгіома, гліома, шваннома, ювенільне заднє підкапсулярне чечевицеподібне помутніння кришталика (ювенільна коркова катаракта)

Б. Діагностичні критерії для осіб з передбачуваним НФ2

1. Одностороння вестибулярна шваннома у віці до 30 років, а також одна ознака із наступних: мєнінгіома, гліома, шваннома, ювенільне заднє підкапсулярне чечевицеподібне помутніння кришталика (ювенільна коркова катаракта)

чи

2. Численні мєнінгіоми (2 і більше), а також одностороння вестибулярна шваннома у віці до 30 років чи одна ознака з наступних: гліома, шваннома, ювенільне заднє підкапсулярне чечевицеподібне помутніння кришталика (ювенільна коркова катаракта)

Першою скаргою пацієнта, пов'язаною з аку-

стичною невриномою, як правило, є одно- або двобічна втрата слуху. Якщо спочатку виникає ураження одного нерва, то до ураження другого нерва може минути 10 років і більше [62]. При детальному опитуванні хворих виявляють, що втраті слуху передували непостійний дзвін або шум в одному чи обох вухах, похитування під час ходьби. Іншими скаргами були порушення зору, асиметрія обличчя, головний біль, у деяких хворих найбільш ранньою ознакою були шкірні нейрофіброми [51]. Пухлини шкіри були першими проявами у 25 — 27% пацієнтів з НФ2 і є першим діагностичним доповненням в дитячій і підлітковій вікових групах [20, 31]. У той же час більшість авторів підкреслюють малу кількість пухлин шкіри і плям типу «кави з молоком» на шкірі у пацієнтів в сім'ях із двобічними вестибулярними шванномами [13]. Тільки в 1 — 2% хворих НФ2 відповідають діагностичним критеріям для НФ1 [15, 45], а плеksiформні нейрофіброми при НФ2 взагалі описані в одному посиланні [61]. При обстеженні 50 членів родин з НФ2 не виявлені значні зміни на шкірі чи вузлики Ліша (пігментні плями на райдужці) [51]. Інші автори [31] виявляли пухлини шкіри у 25% пацієнтів з НФ2, плями типу «кави з молоком» — у 50%, але тільки у 4% плям було більше 6, втрату слуху чи дзвін у вухах — у 31%, очні зміни — у 13% при середньому віці маніфестації хвороби 17 років і встановленому діагнозі — 22 роки. K.G.Evans і співавтори [15] на обширному клінічному матеріалі (120 пацієнтів з НФ2) виявили наступні клінічні ознаки: однобічна глухота (у 35%), центральний парез обличчя (у 12%), дзвін у вухах (у 10%), двобічна глухота (у 9%), похитування (у 8%), приступи запаморочення (у 8%), розлади чутливості (у 6%), сліпота (в 1%), відсутність клінічних ознак (в 11%), проведена томографія, оскільки у батьків пацієнтів діагностували НФ2. Отже, отологічні ознаки (глухота, дзвін у вухах, похитування, запаморочення) у більшості пацієнтів з НФ2 (до 75%) є дебютними, причому цей дебют, як правило, однобічний. І тільки у 20% пацієнтів з НФ2 в дебюті захворювання були ознаки краніальної менингіоми чи спинномозкової пухлини [13]. НФ2-асоційовані вестибулярні шванноми мають тенденцію бути більш агресивними, ніж не пов'язані з НФ2 [23].

У 33% пацієнтів з НФ2 відзначено зменшення гостроти зору одно- чи двобічне [47]. Задне підкапсулярне помутніння кришталика

прогресує до візуально суттєвої катаракти, що і є найбільш частою знахідкою у таких хворих. Причому помутніння кришталика може виникати до появи ознак ураження VIII пари черепних нервів і може бути поміченим у дітей [33]. Частота виникнення ювенільної задньої підкапсулярної катаракти, коркової і змішаної катаракти у пацієнтів з НФ2 становить відповідно 72,4, 41,4 і 32,8% [45]; 26,5, 26,5 і 14,2% [31]; 27,1, 12,5 і 22,9% [47]. Виявлення вродженої чи ювенільної катаракти у людини, у родичів якої по прямій лінії діагностований НФ2, потребує детальної оцінки для виявлення НФ2 [20]. При експертизі очей з використанням щільної лампи у пацієнтів з НФ2 вузлики Ліша, характерні для НФ1, не знайдені. В той же час приблизно у 50% пацієнтів знайдені ознаки катаракти на задній поверхні кришталика [46]. V.F.Mautner та співавтори [33] вказують на найбільш часту локалізацію катаракти в капсулі кришталика, відзначаючи переважно двобічне ураження. Найранішня катаракта у цьому дослідженні — у віці 10 років. Інколи катаракта настільки знижує зір, що потребує оперативного втручання [51]. Дитяча катаракта, звичайний прояв НФ2, виявлена більш ніж у 20% пацієнтів, раніше, ніж присутність будь-якої пухлини [13]. При детальній експертизі з використанням щільної лампи заднє чечевцеподібне помутніння кришталика виявлене у 85% пацієнтів з НФ2 [37], задня підкапсулярна катаракта — у 63% хворих [19]. Тільки у 6% пацієнтів з НФ2 не було очних змін [31].

Принаймні у 67% пацієнтів з НФ2 утворюються спинномозкові пухлини, які часто є найбільш тяжким і руйнівним проявом цієї хвороби, причому часто пухлини бувають множинними [34]. Переважно це шванноми, які містяться в межах міжхребцевого отвору і приймають форму гангелі. V.F Mautner і співавтори [31] виявили спинномозкові пухлини у 90% хворих з НФ2, менингіоми — у 58%, шванноми трійчастого нерва — у 29%. Автори відзначають, що черепні і спинномозкові пухлини майже так само звичні, як і вестибулярні шванноми, а спинномозкові пухлини — основна причина смерті пацієнтів з НФ2. K.G Evans та співавтори [15] виявили спинномозкові пухлини у 26%, а K.M. Parry та співавтори [45] — у 67% пацієнтів з НФ2. Внутрішньомозкові пухлини типу астроцитом, епендимом спостерігали у 5% пацієнтів з НФ2 [45], майже у 50% —

менінгіоми [15,45]. Більшість з них внутрішньо-черепні, хоча виявляють і спинномозкові.

Клінічна гетерогенність НФ2 зумовила розподіл на помірний та тяжкий фенотипи, які відрізняються за клінічним перебігом, віком манифестації захворювання і наявністю, крім вестибулярних шванном, інших черепних і спинномозкових пухлин. Так, за помірною фенотипу початок захворювання у 20 років і старше, наявність однієї (або її відсутність) додаткової мозкової пухлини і двох чи менше екстремедулярних пухлин; за тяжкого фенотипу початок захворювання до 20 років, наявність більше однієї додаткової мозкової пухлини і більше двох екстремедулярних пухлин чи однієї кістково-мозкової пухлини [31].

Вагітність часто провокує початок захворювання чи погіршення існуючих клінічних проявів [2] внаслідок впливу гормонів і факторів росту на ініціювання і прогресування акустичної невриноми. Пухлини, що розвиваються в центральній нервовій системі, як правило, втягують в процес чутливі нерви, які мають високу концентрацію рецепторів до жіночого гормону естрогену [30].

На відміну від НФ1, НФ2 не пов'язаний з злоякісним переродженням пухлин, а також з змінами в кістках і деяким зниженням інтелекту, характерними для НФ1 [51]. Наведене одне спостереження злоякісних пухлин оболонки периферичних нервів у жінки віком 45 років [21]. Таким чином, НФ2 чітко відрізняється від НФ1 не тільки генетичними особливостями, а й клінічними. Так, деякі автори [51], обстеживши понад 100 сімей з НФ1, не виявили акустичну невриному. При обстеженні 50 пацієнтів з НФ2 не знайдені поширені зміни шкіри чи вузлики Ліша.

Лікування. Тактика лікування НФ2 передбачає: спостереження, рекомендації, променевою терапію, оперативне втручання [3]. При виборі цих засобів клініцист повинен керуватися такими цілями:

1. Максимальна охорона життя з мінімальним неврологічним пошкодженням.
2. Збереження корисного слуху.
3. Збереження функції лицевого нерва.

Хірургічне лікування пацієнтів з НФ2 повинно бути комплексним, його здійснюють у високоспеціалізованих центрах. Нейрохірурги, отоларингологи і клінічні генетики, працюючи разом, координують лікування і спостереження за хворими та їх родичами [31]. Необхідний

мультидисциплінарний підхід до лікування з огляду на полісистемний характер НФ2 [54]. В команду повинні бути включені також офтальмологи, аудіологи, реабілітологи, фізіологи, сурдологи, адвокати і психіатри [3]. Дуже важливим є рішення про строки виконання операції з приводу вестибулярної шванноми [39, 58]. Середній вік оперованих хворих з НФ2 — 27,5 року, без НФ — 46,9 року [53]. Якщо у пацієнта виявляють ознаки швидкого росту пухлин і якщо це заважає роботі і повсякденному життю, необхідне виконання оперативного втручання. Але якщо пухлина невелика, клінічних проявів немає або вони незначні, постає дилема. Деякі хірурги захищають точку зору про ранню діагностику та оперативне лікування як єдину можливість збереження слуху максимально довго [6]. За NIH-рекомендаціями, наявність акустичних неврином у пацієнтів з НФ2 — не ознака для їх хірургічного видалення. Обережне очікування розсудливе для неврологічно стійких спостережень, особливо при збереженні слуху [7, 53]. Малі вестибулярні пухлини (діаметром 1,5 см), які не виходять за межі внутрішнього слухового каналу, можуть бути видалені з збереженням слуху і функції лицевого нерва [8, 44]. Деякі інші ситуації з великими пухлинами. Необхідно брати до уваги, по-перше, що акустична невринома, пов'язана з НФ2, більш інвазивна, ніж ізольована слухова пухлина (сполучення між акустичною невриномою і лицевим нервом коливається від прилипання до щільної інфільтрації, що більш характерне для НФ2-поєднаних пухлин [23]), за такої ситуації навіть малі пухлини можуть вросати в слуховий нерв, через це його збереження неможливе; по-друге, пухлина росте повільно, навіть не збільшуючись протягом років, що дає можливість пацієнту працювати протягом десятиліть. Пухлини черепних та спинномозкових нервів характеризуються повільним ростом, тому хірургічне втручання з приводу пухлин, що зумовлюють незначне погіршення стану, може спричинити дефект значно раніше, ніж це було б при природньому їх рості [12, 36]. Отже, рішення щодо виконання оперативного втручання повинна приймати команда лікарів, знайомих з цими закономірностями [51]. За наявності великих пухлин [31, 44] найбільш доцільною тактикою лікування є часткове видалення пухлини або тільки декомпресія стовбура мозку за його стискання, погіршення слуху чи дисфункції лицевого нерва. T.Nitta, K

Sato [42] вважають, що слухові невриноми, пов'язані з НФ2, несприятливі до хірургічного втручання: з 20 оперованих ними тільки у 3 хворих збережений слух, у 2 — функції лицевого нерва, причому тільки у 5 хворих здійснене тотальне видалення, у 13 — субтотальне, у 2 — часткове. За даними M.Samii та співавторів [53], на великому клінічному матеріалі (120 операцій у 82 пацієнтів) відзначено, що анатомічне збереження лицевого нерва досягнуте у 85% (функціональне — у 75%), збереження слуху — в 36% пацієнтів, причому частота збереження слуху удвічі більша у пацієнтів з малими пухлинами. W.H.Slater та співавтори [56] вважають, що результати щодо збереження слуху і функції лицевого нерва у хворих з НФ2 подібні до таких у пацієнтів, яким здійснені операції з приводу спорадичної односторонньої акустичної неврини, відзначаючи ключову роль у таких результатах раннього оперативного втручання. Проте, більшість авторів звертають увагу на те, що можливості анатомічного і функціонального збереження слухового нерва обмежені, причому результати кращі, якщо операція виконана в ранні строки, і до операції функція слуху була збережена [53, 56], що зумовлене особливостями будови НФ2-пов'язаних пухлин, що створює ілюзію проходження слухового нерва через товщу пухлини («нерв в конверті») [3, 28]. Збереження корисних залишків слуху — одна з найбільш важливих умов під час лікування НФ2. Ідеал, до якого потрібно наближатися, повне мікрохірургічне видалення обох пухлин з збереженням слуху в одному або обох вухах, і, як прийнятний компроміс, субтотальна мікрохірургічна резекція [52]. Дилема в стратегії лікування НФ2 полягає в збереженні корисного слуху і якості життя протягом максимального періоду, уникаючи безпідставного ризику виникнення ускладнень з боку лицевого нерва чи неврологічного статусу пацієнта [3]. Якщо пухлина легко не відділяється від лицевого нерва у хворих з НФ2, краще залишити фрагмент пухлини [10], що більш обачливе, ніж в подальшому накладання шва лицевого нерва [29]. Хоча відновлення інтраоперативного пошкодження лицевого нерва часто успішне, відмінного результату не досягають [25], надійну регенерацію забезпечує «hypoglossal-facial» поєднання. Більшість оперативних втручань виконують з використанням ретросигмоїдального підходу в положенні хворого сидячи [7]. Наступний етап

хірургічного лікування НФ2 — це невриноми спинномозкових нервів, тільки у 33% спостережень спинальна пухлина має клінічні прояви [31], хоча неврологічний дефіцит більш виражений у пацієнтів з НФ2, ніж без такого. Симптоматичні невриноми, що виявляють у хворих з НФ2, мають дуже високу ступінь повторного росту після хірургічного втручання. Так, деякі автори виявили повторний ріст цих пухлин через 5 років у 39,2% хворих і всі пухлини повторились через 9 років. Тому за наявності помірно виражених неврологічних ознак рекомендують клінічне спостереження з візуалізацією пухлини щопівроку.

Стереотаксична радіохірургія запропонована як альтернатива мікрохірургічному видаленню вестибулярних шванном [29] і повинна розглядатися як першочерговий метод у пацієнтів з НФ2 [27]. Переваги методу очевидні: уникнення відкритої операції, нетривале стаціонарне лікування. Функціональна збереженість лицевого нерва досягнута у 80% пацієнтів, завиткового — у 50% [43]. Недоліками методу є, в кращому випадку, зупинка росту пухлини, а не її знешкодження, а також можливість стимулювання злоякісних змін [3]. Стереотаксична радіохірургія дозволяє контролювати ріст пухлини у 90% хворих [27, 43]. Новою методикою в лікуванні шванном VIII пари черепних нервів є завитковий імплантант стовбура мозку, який використовують при анатомічно збереженому слуховому нерві після оперативного втручання. З розвитком нових методик лікування типу гама-ножа і слухових імплантатів стовбура мозку баланс між конкуруючими факторами, що співставляються під час вибору оптимальної стратегії лікування, продовжує мінятися [3].

Променева терапія пухлин, пов'язаних з НФ2, повинна бути детально обґрунтована, оскільки при її застосуванні можливе індукування, прискорення росту чи трансформація пухлини у пацієнтів з неактивним геном-супресором пухлин [5, 20].

Хоча на сьогодні НФ2 не може бути повністю вилікований, є надії, що завдяки молекулярно-біологічним маніпуляціям з дефектом на 22 хромосомі (терапія гена) можна досягти позитивного результату [3].

Список літератури

1. Aguiar P.H., Tatagiba M., Samii M. et al. The comparison between the growth fraction of bilateral vestibular schwannomas in neurofibromatosis 2 (NF2) and unilateral vestibular schwannomas using the

- monoclonal antibody MIB1 //Acta Neurochir.—1995.—V.134. — P.40—45.
2. *Allen J., Eldridge R., Koerber T.* Acoustic neuroma in the last months of pregnancy //Amer. J. Obstet. Gynecol.—1974.—V.119. — P.516—520.
 3. *Bance M., Ramsden R.T.* Management of Neurofibromatosis Type 2 //Ear Nose Throat J.—1999.—V.78,N2. — P.91—96.
 4. *Barker K., Wright E., Nguyen K.* et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17 //Science.—1987.—V.236.—P.1098—1102.
 5. *Baser M., MacCollin M., Sujansky E.* et al. Malignant nervous system tumors in patients with neurofibromatosis 2 //Presented at the 1996 FASEB Summer Research Conference on Neurofibromatosis. — Snowmass, Colo, 1996.
 6. *Black F.K., Brackmann K.E., Hitzelberger W.E., Purdy J.* Preservation of auditory and vestibular function after surgical removal of bilateral vestibular schwannomas in patient with neurofibromatosis type 2 //Amer. J. Otol.—1995.—V.16.—P.431—443.
 7. *Blomstedt G.C., Jöðskeldóttir J.E., Pyykkö I.* et al. Recovery of the sutured fascial nerve after removal of acoustic neuroma in patients with neurofibromatosis 2 //Neurosurgery.—1994.—V.35,N3.—P.364—369.
 8. *Briggs R.J.S., Brackmann K.E., Baser M.E., Hitzelberger W.E.* Comprehensive management of bilateral acoustic neuromas. Current perspectives //Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.—1994.—V.120.—P.1307—1314.
 9. *Cushing H.* Tumors of the nervus acusticus. — Philadelphia: W.B.Saunders, 1917.
 10. *Ebersold M.J., Harner S.G., Beatty C.W.* et al. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma //J. Neurosurg.—1992.—V.76.—P.901—909.
 11. *Eldridge R.* Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma //Adv.Neurol.—1981.—V.29.—P.57—65.
 12. *Epstein F.J., Farmer J.P., Freed K.* Adult intramedullary spinal cord ependymomas: the result of surgery in 38 patients //J. Neurosurg.—1993.—V.79. — P.204—209.
 13. *Evans K.G.* Neurofibromatosis type 2: genetic and clinical features //Ear Nose Throat J.—1999.—V.78,N2.—P.97—100.
 14. *Evans K.G., Blair V., Strachan T.* et al. Variation of expression of the gene for type 2 neurofibromatosis: absence of a gender effect on vestibular schwannomas, but confirmation of a preponderance of meningiomas in females //J. Laryngol. Otol.—1995.—V.109,N9.—P.830—835.
 15. *Evans K.G., Huson S.M., Konnai K.* et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis //Q. J. Med.—1992.—V.304.—P.603—618.
 16. *Evans K.G., Huson S.M., Konnai K.* et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom, I: prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity //J. Med. Genet.—1992.—V.29.—P.841—846.
 17. *Gaffney R.J., McShane K.P.* Bilateral acoustic neurofibromatosis camouflaged by corticosteroid treatment of sudden sensorineural hearing loss //Ir. J. Med. Sci.—1996.—V.165,N3.—P.151—152.
 18. *Gillespie J.E.* Imaging in neurofibromatosis type 2: screening using magnetic resonance imaging //Ear Nose Throat J.—1999.—V.78,N2.—P.102—109.
 19. *Gutmann K.H., Wright K.E., Geist R.T., Snider W.K.* Expression of the neurofibromatosis 2 (NF2) gene isoforms during rat embryonic development //Hum. Mol. Genet.—1995.—V.4.—P.471—478.
 20. *Gutmann K.H., Aylsworth A., Carey J.C.* et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 //J.A.M.A.—1997.—V.278,N1.—P.51—57.
 21. *Higami Y., Shimokawa I., Kishikawa M.* et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors developing multifocally in the central nervous system in a patient with neurofibromatosis type 2 //Clin. Neuropathol.—1998.—V.17,N2.—P.115—120.
 22. *Huson S.M., Hughes R.A.C.* The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. — London: Chapman & Hall, 1994.
 23. *Jöðskeldóttir J., Paetau A., Pyykkö I.* et al. Interface between the facial nerve and large acoustic neurinomas. Immunohistochemical study of the cleavage plane in NF2 and non-NF2 cases //J. Neurosurg.—1994.—V.80.—P.541—547.
 24. *Kasantikul V., Netsky M.G., Glasscock M.C., Hayes J.W.* Acoustic neurilemmoma: Clinicoanatomical study of 103 patients //J. Neurosurg.—1980.—V.52.—P.28—35.
 25. *King T.T., Sparrow K.C., Arias J.M., Connor A.F.* Repair of facial nerve after removal of cerebellopontine angle tumors: A comparative study //J. Neurosurg.—1993.—V.78.—P.720—725.
 26. *Klekamp J., Samii M.* Surgery of spinal nerve sheath tumors with special reference to neurofibromatosis //Neurosurgery.—1998.—V.42,N2.—P.279—290.
 27. *Linskey M.E., Lunsford L.K., Flickinger J.C.* Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors //Neurosurgery.—1992.—V.31,N5.—P.829—39.
 28. *Linthicum F.H. Jr, Brackmann K.E.* Bilateral acous-

- tic tumors: A diagnostic and surgical challenge //Arch. otolaryngol.—1980.—V.106.—P.729—733.
29. Lunsford L.K., Linskey M. Stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with acoustic tumors //Ktol. Clin. N. Amer.—1992.—V.25.—P.471—491.
 30. Martuza R.L., Maclaughlin K.T., Kjemmann R.G. Specific estradiol binding in schwannomas, meningiomas, and neurofibromas //Neurosurgery.—1981.—V.9.—P.665—671.
 31. Mautner V.F., Lindenau M., Baser M.E. et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2 //Neurosurgery. —1996. —V.38, N5. — P.880—886.
 32. Mautner V.F., Lindenau M., Kuppen J. et al. Type 2 neurofibromatosis without acoustic neuroma // Zbl. Neurochir. — 1995. — Bd.56, H2. — S.83—87.
 33. Mautner V.F., Tatagiba M., Guthoff R. et al. Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group //Neurosurgery.—1993.—V.33, N1.—P.92—96.
 34. Mautner V.F., Tatagiba M., Lindenau M. et al. Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity and variety [published erratum appears in Amer. J. Roentgenol. — 1996. — V. 166, N5.—P.1231] //Amer. J. Roentgenol.—1995.—V.165. —P.951—955.
 35. McCollin M., Mautner V.F. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood //Seminars. Pediat. Neurol.—1998.—V.5, N4.—P.243—252.
 36. McCormick P.C., Torres R., Post K.K., Stein B.M. Intramedullary ependymoma of the spinal cord //J. Neurosurg. —1990. —V.72. —P.523—532.
 37. Meyers S.M., Gutmann F.A., Kaye L.K., Rothner A.K. Retinal changes associated with neurofibromatosis 2 //Trans Amer. ophthalmol. Soc.—1995.—V.93.—P.245—257.
 38. Mulvihill J.J., Parry K.M., Sherman J.L. et al. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update //Ann. Intern. Med.—1990.—V.113.—P.39—52.
 39. Nadol J., Chiong C., Kjemmann R. et al. Preservation of hearing and facial nerve function in resection of acoustic neuroma //Laryngoscope.—1992.—V.102.—P.1153—1158.
 40. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement //Arch. Neurol.—1988.—V.45.—P.575—578.
 41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma: December 11—13, 1991 //Arch. Neurol.—1994.—V.51. —P.201—207.
 42. Nitta T., Sato K. A clinical study of 21 patients with neurofibromatosis 1 and 2 //No Shinkei Geka. — 1995. —V.23, N2. —P.131—135.
 43. Kgunrinde K.K., Lunsford L.K., Flickinger J.C., Kondziolka K.S. Cranial nerve preservation after stereotactic radiosurgery for small acoustic tumors //Arch. Neurol.—1995.—V.52.—P.73—79.
 44. Kjemmann R.G. Management of acoustic neuromas (vestibular schwannomas) //Clin. Neurosurg.—1993.—V.40.—P.489—535.
 45. Parry K.M., Eldridge R., Kaiser-Kupfer M.I. et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity //Amer. J. Med. Genet.—1994. — V.52.—P.450—461.
 46. Pearson-Webb M.A., Kaiser-Kupfer M.I., Eldridge R. Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis. Association with presenile lens opacities and cataracts but absence of Lisch nodules //New. Engl. J. Med.—1986.—V.315. —P.1553—1554.
 47. Ragge N.K., Baser M.E., Klein J. et al. ocular abnormalities in neurofibromatosis 2 //Amer. J. ophthalmol.—1995.—V.120.—P.634—641.
 48. Rettele G.A., Brodsky M.C., Merin L.M. et al. Blindness, deafness, quadriplegia, and a retinal malformation: the ravages of neurofibromatosis 2 //Surv. ophthalmol.—1996. —V.41, N2.—P.135—141.
 49. Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2 //Nature—1993.—V.363.—P.515—521.
 50. Rouleau G.A., Wrotecki W., Haines J.L. et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a RFLP marker on chromosome 22 //Nature.—1987.—V.329.—P.246—248.
 51. Rubenstein A.E., Korf B.R. Neurofibromatosis: A Handbook For Patients, Families and Health-Care Professionals. — Stuttgart: New York: Georg Thieme Verlag, 1990.—256 p.
 52. Samii M., Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Hearing function in 1000 tumor resections //Neurosurgery. — 1997. —V.40, N2.—P.248—262.
 53. Samii M., Matthies C., Tatagiba M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2 //Neurosurgery.—1997. — V.40, N4. — P.696—706.
 54. Schimmel L.J., Keyser A. Neurofibromatosis type 2 //Ned. Tijdschr. Geneesk.—1997.—Bd.141, H.13. — S.639—643.
 55. Seizinger R.R., Rouleau G.A., Zelins L.J. et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene //Cell.—1987.—V.49.—P.589—594.
 56. Slattery W.H. 3rd, Brackmann R.E., Hitselberger W. Hearing preservation in neurofibromatosis type 2 //Amer. J. otol.—1998.—V.19, N5.—P.638—643.

57. Sobel R.A. Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*—1993.—V.52.—P.106—113.
58. Tator C.H. Acoustic neuromas: management of 204 cases // *Canad. J. Neurol. Sci.*—1985.—V.12.—P.353—357.
59. Tonsgard J.H., Kesterle C.S. The ophthalmologic presentation of NF-2 in childhood // *J. Pediat. ophthalmol. Strabismus.*—1993.—V.30.—P.327—330.
60. Trofatter J.A., Mac Collin M.M., Rutter J.L. et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin- like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumors suppressor // *Cell.*—1993.—V.72.—P.791—800.
61. Val Bernal J.F., Figols J., Viquez Barquero A. Cutaneous plexiform schwannoma associated with neurofibromatosis type 2 // *Cancer.*—1995.—V.76,N7.—P.1181—1186.
62. Wertelecki W., Rouleau G.A., Superneau K.W. et al. Neurofibromatosis 2: clinical and KNA linkage studies of a large kindred // *New Engl. J. Med.*—1988.—V.319.—P.278—283.
63. Wiestler K.K., von Siebenthal K., Schmitt H.P. et al. Distribution and immunoreactivity of cerebral microhamartomas in bilateral acoustic neurofibromatosis (neurofibromatosis 2) // *Acta Neuropathol.*—1989.—V.79.—P.137—143.
64. Young K.F., Eldridge R., Nager G.T. et al. Hereditary bilateral acoustic neuroma (central neurofibromatosis) // *Birt. Kefects.*—1971.—V.7.—P.73—86.

Нейрофіброматоз 2

Квасницький Н.В.

Рассмотрено наследственное заболевание нейрофиброматоз 2. Приведены его эпидемиология, генетика, диагностические критерии, клинические проявления, методы объективизации. Проанализированы тактика лечения, хирургические аспекты.

Neurofibromatosis 2

Kvasnitsky M.V.

A hereditary disease neurofibromatosis 2 is discussed in the review. The genetics and epidemiology are presented. The author represents diagnostic criteria, clinical signs, and methods of verification of the disease. Strategy of treatment is shown. Surgical aspects of treatment are detailed.

КОМЕНТАР

до статті М.В.Квасницького «Нейрофіброматоз 2»

Робота є закономірним продовженням огляду літератури щодо проблем Нейрофіброматозу 1, опублікованої у попередньому номері журналу.

Аналіз джерел літератури проведений з огляду на основні закони інформатики. Так, наведені першоджерела переважно останніх шести — семи років. Взяті до уваги найбільш важливі роботи за зазначеною тематикою і інших років, а також тих, що відображають окремі історичні моменти. Детально розглянуті епідеміологічні особливості двобічних пухлин слухових нервів.

Подані різні погляди щодо вирішення питань лікувальної тактики, спрямованої на збереження слуху, досягнення максимальної радикальності видалення пухлин та поліпшення якості життя пацієнтів з двобічними невриномами протягом максимального періоду.

Дані літератури про діагностичні можливості сучасних методів дослідження логічно було б подавати окремо, а не в поєднанні з результатами лікування.

З слабких моментів роботи також слід відзначити, що огляд побудований на посиланнях в іноземних журналах і не містить робіт вітчизняних науковців.

*Кандидат медичних наук Третяк І.Б.
Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*