

УДК 616—006.38.03: 572.7

## Структурно-біологічні особливості пухлин, що утворюються у хворих на нейрофіброматоз першого типу

Цимбалюк В.І., Квасніцький М.В., Носов А.Т., Малишева Т.А.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м.Київ  
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна**Ключові слова:** *нейрофіброматоз 1-го типу, особливості структури, невринома, нейрофіброма.*

Наукові розробки останніх років з використанням новітніх методів дослідження довели, що нейрофіброматоз — системне, генетично зумовлене ураження нервової тканини, яке характеризується аномаліями її ембріонального розвитку й полісистемними неопластичними змінами [19, 29].

За останньою офіційною класифікацією ВООЗ пухлин нервової системи [20], нейрофіброматоз включений до групи нейрошкірних синдромів, які поділяють на: 1) нейрофіброматоз (хвороба Реклінгаузена); 2) Sturge–Weber синдром; 3) Hippel–Lindau синдром; 4) туберозний склероз. У свою чергу, нейрофіброматоз за особливостями клінічного перебігу та структурними ознаками поділяють на чотири типи [10].

1. Периферичний нейрофіброматоз, або нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1), який характеризується утворенням численних підшкірних пухлин, пігментних плям на шкірі типу „кави з молоком”, кісткових аномалій та гамартомами сітківки ока. Численні підшкірні пухлини нервових стовбурів переважають при цій формі. Рідше утворюється гліома зорового нерва [9, 18, 22, 28, 32, 33].

2. Центральний нейрофіброматоз, або нейрофіброматоз 2-го типу (НФ2), характеризується утворенням двобічних акустичних невринома (нейрофібром) та невринома (нейрофібром) інших черепних і спинномозкових нервів. У деяких хворих така нейрофіброма співіснує з менінгіома, рідше — з гліома [2, 8, 13, 24, 25, 34].

3. Вісцеральний нейрофіброматоз характеризується утворенням нейрофібром та гангліома-нейрофібром у внутрішніх органах. Найчастіше нейрофіброми виявляють в травному каналі, бувають поодинокими й численними [5, 11, 12, 15, 23].

4. Абортивна форма нейрофіброматозу, коли утворюються пухлини невеликих розмірів і незначної кількості, з нечіткими клінічними проявами [35].

Значна поширеність цієї спадкової патології, особливості її перебігу, класифікаційні, діагностичні неузгодженості та неоднозначні підходи до лікувальної тактики вимагають ретельного вивчення цієї проблеми. На конференції Національного інституту здоров'я США, присвяченій проблемам нейрофіброматозу, було наголошено: поодиноких патогномонічних клінічних і морфологічних ознак цього захворювання не існує [21, 26]. Все це зумовлює необхідність модифікації діагностичних критеріїв, що спонукало нас до вивчення структурно-біологічних особливостей нейрофіброми та невриноми у хворих на НФ1.

Одноставної думки щодо гістогенезу нейрофіброми немає. За допомогою технологій останнього часу, які застосовують в нейропатоморфології, виділені специфічні тканинні маркери. Так, протеїн S-100 синтезують астроцити, олигодендроцити та шваннівські клітини. Раніше вважали, що цей білок є специфічним маркером невриноми (шванноми) [1, 2, 4]. Проте, з накопиченням фактичного матеріалу так званий «нейроспецифічний» білок S-100 був виявлений в деяких епітеліальних та мезенхімальних пухлинах [3, 4]. При застосуванні імунофенотипування встановлено, що у складі проліфератів шваннівських клітин, крім S-100, містяться також нейрон-специфічна енолаза, десмін, інтерстиціальні колагени (1—5 типів). Це свідчить про одночасне співіснування у тканині нейрофіброми нейроектодермального та мезенхімального зачатків. До цього часу специфічний маркер фібробластів не виявлений [4]. З метою вивчення кількісного та якісного співвідношення неоплазматично трансформованих тканин у частині вивченого матеріалу нами було досліджено експресію S-100.

**Матеріал та метод дослідження** Матеріалом була інтраопераційно вилучена тканина 83 пухлин у 44 хворих на НФ1. У зв'язку з множинним ураженням, у деяких хворих

здійснювали по два оперативних втручань і більше, а в одному спостереженні пухлин було більше десяти. У деяких хворих проводили повторні операції у зв'язку з рецидивами пухлин. Тканину пухлин вивчали з використанням загальнооглядових (гематоксилін та еозин, гематоксилін—пікрофуксин), спеціальних (метод Гарделадзе, сріблення за Гоморі) [6] та імуногістохімічних методик — реакція з антитілами (АТ) до кислого білка S-100 [1, 4, 27]. Після стандартної парафінової проводки (фіксація матеріалу не більше 12 год у 10% розчині нейтрального формаліну) на зрізах завтовшки 5 мкм проводили гістохімічні реакції з АТ до S-100 з стрептовідин-біотиновим пероксидазним комплексом. Розведення АТ 1:1. Специфічне забарвлення комплексу антитіло—антиген у зразках було коричневого кольору. Позитивну реакцію відзначали як в цитоплазмі, так і в ядрах клітин. Оцінку проводили за трьохбальною шкалою: від „-” до „+++” („-“ — немає мітки, „+” — слабка мітка, „++” — інтенсивна мітка, „+++” — дуже інтенсивна мітка). Статистичну обробку проводили за методом Ст'юдента, вірогідними вважали відмінності при  $P < 0,05$ . Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти пухлини розміром 1 мм<sup>3</sup> фіксували в суміші 4% параформальдегіду, 2,5% глутаральдегіду і 4% сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері рН=7,4 з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириоксиду осмію, а далі зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу та оксипропілену, заливали в суміш епоксидних смол (епон—аралдит) за стандартними методиками. Ультратонкі зрізи товщиною 60 мкм виготовляли на ультратомах ЛБК і Рейхардт. Для підвищення контрастності зрізи забарвлювали за Рейнтгольдсом (1963) і досліджували в електронному мікроскопі EM-400T фірми „Philips”. Для прицільного ультратонування і більш поглибленої оцінки одержаних даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 100 мкм, які забарвлювали метиленовим синім — піроніном і вивчали в світлооптичному мікроскопі Ахіорфот фірми „кртрон”.

**Результати та їх обговорення.** За даними гістологічного дослідження нейрофіброма виявлена у 19 спостереженнях, плексіформна нейрофіброма — у 10, невринома — у 30, в тому числі, у 2 — зляккісна невринома, гліома зорового нерва — в 11, в тому числі в 1 — анапластична, фіброма — у 5, анапластична астроцитома — у 2, нейрофібросаркома — в 1, лімфосаркома — в 1, остеома — в 1, фіброзна дисплазія — у 3.

Нейрофіброматоз — це диспластичний про-

цес у сполучній та нервовій тканині, своєрідне порушення їх розвитку в ембріогенезі та постнатальному періоді. Структурно це проявляється проліферацією шваннівських клітин і фібробластів, як правило, з інфільтрацією оточуючих тканин, що зумовлює особливості клінічного перебігу. Розглянемо будову проліфератів, які спостерігають у хворих на НФ1.

Фіброму виявляли у 6% спостережень. Макроскопічно вона мала типовий вигляд: пухлина, розташована поверхнево під шкірою, округлої або видовженої форми, чітко відмежована від оточуючої тканини, як правило, невеликих розмірів (до 2—2,5 см), щільна, еластична. На розрізі вона сірувато-білого забарвлення, іноді в центрі визначали дрібні вогнища крововиливу та дегенеративні зміни (зwapнення). Під час гістологічного дослідження виявляли нещільно розташовані клітини (фібробласти) видовженої форми, цитоплазма бліда й збіднена, ядра видовженої форми, гіперхромні.

Нейрофіброма у 22,9% спостережень мала чіткі межі, стискала підлегли та оточуючі шари дерми. Міжклітинний компонент нейрофіброми утворений численними колагеновими волокнами та пухкою міжтканинною речовиною, яка при фарбуванні альціановим синім має синє забарвлення. При срібленні волокна чітко контуруються та здебільшого мають тенденцію до паралельного розташування, щільно розташовані (рис. 1 кольорової вкладки).

У тканині нейрофіброми визначають фібробласти, фіброцити, гістіоцити та лімфоцити у різній кількості та поєднаннях, але ступінь їх активації остаточно нез'ясований. Співвідношення та щільність розташування шваннівських клітин та зазначених клітин строми різні. Це може зумовлювати діагностичні помилки. Нейрофіброму сприймають як міксому, мезенхімому, ліпому [6]. Іноді солітарна нейрофіброма має будову, подібну до шванноми типу Антоні 2. На відміну від шванноми, у нейрофібромі не визначають кісти та артерії значного діаметра. Поодинокі аксони, що зберігають первинну будову, можуть проходити крізь пухлинний вузол, дещо змінюючи свою звичайну спрямованість. Мієлінова оболонка аксона може реагувати на пухлинну трансформацію, що зумовлює її звивистість.

При електронно-мікроскопічному дослідженні таких пухлин виявлена виражена проліферація сполучнотканинних клітин (переважно фібробластів), відростки яких власне і склали паренхіму пухлини з великою кількістю колагенових волокон. При цьому в полі зору спостерігали поодинокі шваннівські клітини, дрібні,

з дуже ущільненою цитоплазмою та деструкцією відростків. Іноді спостерігали окремі фрагменти (уламки) мієлінових волокон (рис. 2 кольорової вкладки).

Початковою стадією формування плексиформної нейрофіброми, частота якої становила 12%, вважають фокальне збільшення ендоневрального міксоматозного матриксу, який продукують мієлінові та немієлінові аксони, з наступною проліферацією шваннівських клітин. Пухлина за будовою є фіброною або нейрофіброною [30]. Пухлинні вузли можуть бути значних розмірів, їх кількість іноді сягає сотні [5]. Макроскопічно це фузіформні потовщення по ходу нервових стовбурів та їх гілок, частина з яких зберігають нормальну будову, проте на деякій відстані залучаються до пухлинного новоутворення. На розрізі такі пухлини — бліді, напівпрозорі, сіруватого забарвлення. Чіткість меж пухлини залежить від тканин, в яких вона утворилася. При розташуванні пухлини безпосередньо під шкірою клітини розташовані пухко, без певної орієнтації (неупорядковано) і можуть проникати у нижні шари дерми та підшкірну основу (нейрофіброліптома). У шкірі дезорієнтація та розшарування попередньо існуючих колагенових волокон може поширюватися на значну відстань, межі таких дисконкомплексованих ділянок нечіткі. Структура плексиформної нейрофіброми подібна до такої периферичного нерва, з якого вона походить. На початкових етапах бластоматозний процес не виходить за межі периневрію. В окремих спостереженнях у пухлині розрізняють розшаровані масиви (пласти) нерва або його окремі волокна, які зберігають будову, але їх хід спотворюється. Міксоматозно змінена строма містить дрібні округлі або видовжені клітини з збідненою цитоплазмою, тяжі та групи шваннівських клітин, в більшості яких можна розрізнити дистрофічно змінені аксони. Тяжі та групи шваннівських клітин на деяких ділянках розташовані паралельно (хвилеподібно).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження плексиформної нейрофіброми в пухлинному вузлі спостерігають виражені деструктивні зміни у вигляді часткового або повного руйнування мієлінових волокон з грубим порушенням основної маси шваннівських клітин. Ці зміни виявляють на тлі міксоматозного набряку строми та великої кількості колагенових волокон, що оточують дистрофічно змінені шваннівські клітини (рис. 3 кольорової вкладки).

Зовнішній вигляд невриноми (36,1%, які склали більшість в досліджуваному матеріалі), що виходить з нервових волокон, це поодинокий,

округлої або овальної форми вузол, чітко відмежований від оточуючих тканин та структур, який має сполучнотканинну капсулу. Поверхня пухлини, як правило, гладенька. Характер росту пухлини експансивний. Пухлина помірно щільна, еластична. Забарвлення тканини білувате, жовтувате або блідо-сіре.

При гістологічному дослідженні невриноми виявляють ділянки неоднакової будови двох основних типів, які чергуються одна з одною: фасцикулярну і ретикулярну [31]. Фасцикулярний тип визначають як перший, або «Антоні А», ретикулярний — як другий, або «Антоні В» [7, 14]. Фасцикулярна (пучкова) структура характеризується витягнутими біполярними клітинними елементами і волокнами, що утворюють протоплазматичний синцитій. Переважають інтенсивно рівномірно забарвлені паличкоподібні та овальні ядра. На їх фоні в меншій кількості світліші більшого розміру ядра неправильної форми. Ядра і волокна розташовані переважно паралельно у вигляді пучків, формують так звані «палісади». Паралельно розташовані ядра клітин чергуються з безклітинними зонами волокнистої будови. У літературі такі структури називають тільця Верокаї [6, 16]. Наявність «палісадів» є важливим діагностичним критерієм невриноми, хоча в окремих спостереженнях такі структури визначають у невеликій кількості, іноді вони відсутні. У невриномі виявляють своєрідне розташування пучків у вигляді завитків, які іноді віялоподібно розширюються. Розташування у вигляді завитків може нагадувати концентричні структури (тільця Малорі), подібні до концентричних структур у менінгіомі.

У диференційній діагностиці допоможе гістохімічна реакція з S-100, яка завжди позитивна за наявності невриноми [2, 4].

Ділянки ретикулярної будови спостерігають в невриномі поряд з ділянками фасцикулярної будови. Більшість авторів вважають, що така будова вторинна і є наслідком дистрофічних змін. У цих ділянках тканина пухлини представлена протоплазматичною сіткою (ретикулозом) з пухким розташуванням клітин. Ядра, як правило, мають округлу або округло-овальну (лімфоцитоподібну) форму. Цитоплазма цих клітин виглядає оптично порожньою через нагромадження ліпідних продуктів.

У деяких хворих на НФ1, в яких видалена нейрофіброма (8) та контрольної групи — з солітарною акустичною невриномою (4) нами вивчено наявність та рівень експресії білка S-100. Експресія цього протеїну доводить, що частина клітинних проліфератів у нейрофібромах має нейроектодермальне походження. Нейроектодер-

мальні структури інтенсивно забарвлюються у коричневий колір (+++). Інтенсивність забарвлення та розподіл імунопозитивних структур в нейрофібромі (рис. 4 кольорової вкладки) та невриномі (рис. 5 кольорової вкладки) неоднакові. У нейрофібромі забарвлюються окремі дрібні нервові стовбури, структура яких у товщі пухлинного вузла добре розрізняється, проте вони дисконкомплексовані. Переважає забарвлення цитоплазми (інтенсивність якого оцінена ++, дуже рідко +++). У невриномі відзначена інтенсивна (практично завжди +++) дифузна експресія S-100, як у ядрі, так і в цитоплазмі, лише поодинокі великі видовжені ядра (імовірно, макрофагального ряду) та ендотеліоцити імунонегативні.

Часто важко диференціювати нейрофіброму та невриному (шванному) у хворих на НФ1. У невриномі (шванномі) клітини розташовані компактніше, міжклітинні простори не мають ознак міксоматозу, на відміну від нейрофіброми. При тривалому рості пухлини та виникненні дистрофічно-дегенеративних змін у нейрофібромі волокнисті структури, як правило, численні і щільні, гіалінізовані. Міжклітинна речовина у невриномі (шванномі) типу Антоні В при спеціальному забарвленні відрізняється від такої при нейрофібромі (забарвлення альціановим синім на наявність глікозаміногліканів). У невриномі ця реакція майже ніколи не буває позитивною, в нейрофібромі вона яскраво виражена. Отже, забарвлення альціановим синім при диференційній діагностиці шванноми та нейрофіброми можна вважати обґрунтованим. Також для диференційної діагностики доцільне проведення гістохімічних досліджень, а саме виявлення експресії білка S-100, який є специфічним маркером невриноми [1—4].

З огляду на особливості нейрофіброму у хворих на НФ1 у порівнянні з такими за наявності солітарної спорадичної нейрофіброми і невриноми, встановлено, що на основі звичайних морфологічних оглядових методів дослідження без додаткової інформації про клінічний перебіг захворювання неможливо вірогідно встановити характер процесу (належність до нейрофіброматозу як системного захворювання). Для верифікації та уточнення діагнозу НФ1, поряд з клінічними співставленнями стануть у нагоді:

а) забарвлення альціановим синім для диференційної діагностики невриному (шванном) та нейрофіброму, асоційованих з НФ1;

б) визначення рівня та розподілу експресії протеїну S-100, що традиційно вважають спе-

цифічним гістохімічним маркером невриному (шванном);

в) ультраструктурні особливості пухлин, що виявляють під час електронної мікроскопії у хворих на НФ1;

г) непрямую (опосередковану) ознакою тривалості пухлинного процесу при НФ1 можна вважати те, що строма нейрофіброму представлена ущільненими фіброзними волокнами, часто з ознаками гіалінозу, та, на відміну від невриному, в них не виявляють кісти значного діаметра.

За тривалого росту пухлини і якщо пацієнта оперували кілька разів з приводу підшкірних нейрофіброму, можливі труднощі в оцінці і трактуванні біопсійного матеріалу. Діагностика ускладнюється через фіброз тканин, який може бути наслідком прогресії пухлини (активація фібробластів) або гіперергічних регенераторних змін [6]. В пухлинах, що ростуть протягом тривалого часу (від 12 міс до 10 років), спостерігають ознаки дистрофічно-дегенеративних змін. Строма таких пухлин представлена ущільненими фіброзними волокнами (рис. 6 кольорової вкладки), виявляють фокальний або дифузний гіаліноз. У видаленій тканині переважав фіброзний компонент.

Гліоми зорових нервів при НФ1 є третім за частотою різновидом пухлин, які утворюються у хворих (13,2% вивчених нами спостережень). Вивчення прогностичної ролі нейрофіброматозу у хворих з гліомою зорового нерва актуальне [17, 22] і буде продовжене в наших наступних дослідженнях.

**Висновки.** Нейрофіброматоз — системне захворювання, при якому можуть активуватися різні тканинні зачатки. При цьому проліферати у різних співвідношеннях включають шваннівські клітини, фіброласти і продукти їх діяльності (волокна) та інші клітини сполучної тканини.

У хворих на НФ1 найчастіше діагностують нейрофіброму, плексиформну нейрофіброму, невриному, гліому зорового нерва, фіброму.

Для верифікації діагнозу нейрофіброматозу та уточнення гістологічної форми пухлини поряд з клінічними співставленнями стануть у нагоді забарвлення альціановим синім, визначення рівня та розподілу експресії протеїну S-100 та особливості електронно-мікроскопічних досліджень.

Вірогідна діагностична оцінка гістобіологічних властивостей пухлини при НФ1 можлива лише при ретельному клініко-морфологічному співставленні.

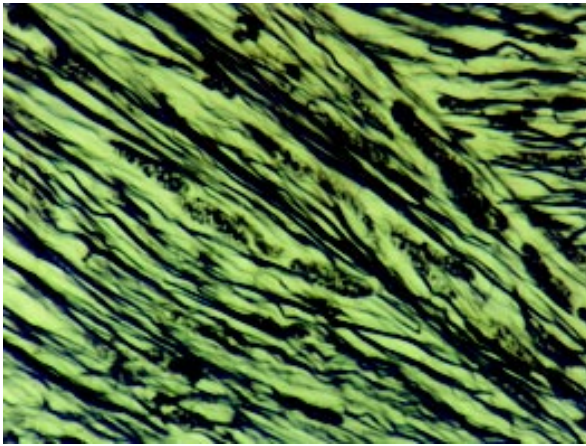


Рис. 1. Мікрофотограма. Нейрофіброма. Аргірофільні волокна спрямовані паралельно, їх товщина і щільність різні. В подовжених ядрах шваннівських клітин аргірофільна зернистість. Сріблення за Гоморі. Зб. 800.

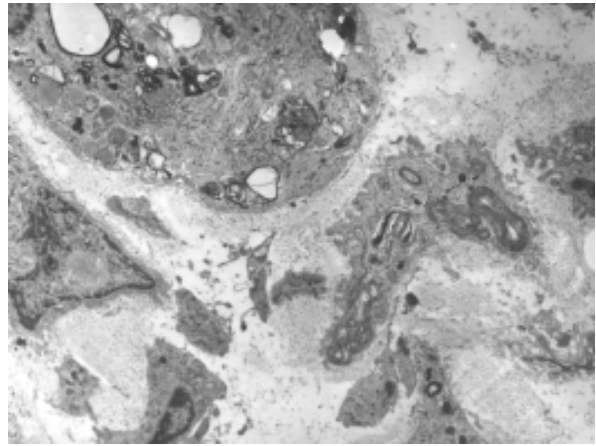


Рис. 2. Електроннограма. Нейрофіброма. Фіброзно-змінена строма пухлини (відростки фібробластів в оточенні колагенових волокон). Зб. 7000.

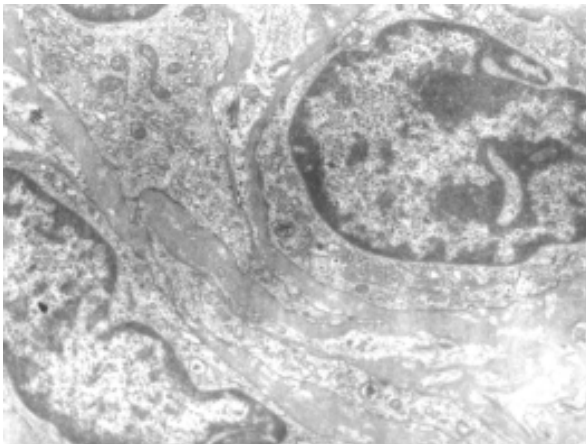


Рис. 3. Електроннограма. Нейрофіброма. Деструкція мієлінових оболонок та шваннівських клітин на тлі набряку та колагенізації строми пухлини. Зб. 3600.

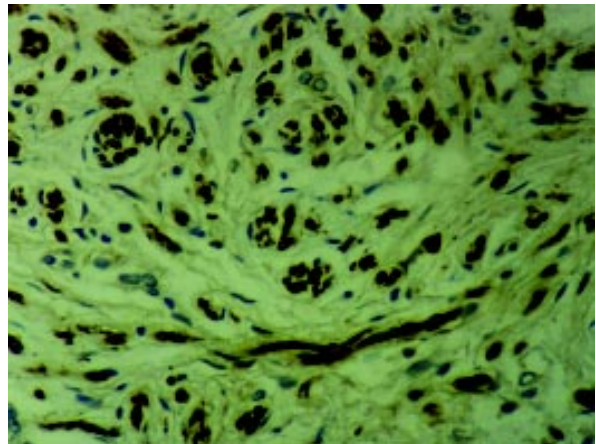


Рис. 4. Мікрофотограма. Нейрофіброма. Вогнищеве цитоплазматичне забарвлення окремих дрібних нервових стовбурів. Експресія (++) білка S-100. Імунопероксидазне забарвлення. Зб. 400.

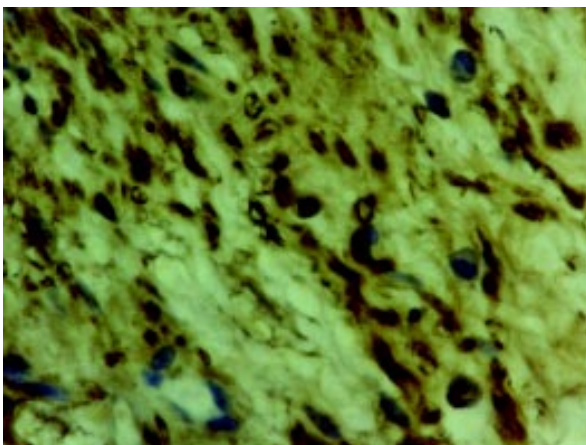


Рис. 5. Мікрофотограма. Невринома. Яскрава позитивна дифузна реакція експресії білка S-100. У цитоплазмі та окремих ядрах шваннівських клітин — ознаки експресії нейроспецифічного білка. Експресія (+++) білка S-100. Імунопероксидазне забарвлення. Зб. 800.

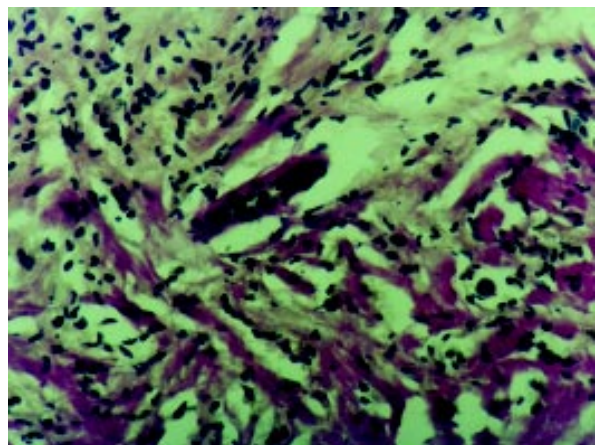


Рис. 6. Мікрофотограма. Нейрофіброма. Тканина пухлини з дегенеративними змінами (грубий фіброз волокон та часткова їх гіалінізація). Гематоксилін—еозин. Зб. 125.

## Список литературы

1. Глузман Д.Ф., Абраменко Л.М., Склярченко Л.М. и др. Иммуногистохимические методы в диагностике злокачественных опухолей // Онкология.—1999.—№3.—С.199—208.
2. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. — СПб, 1998.—200 с.
3. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх.патологии.—2000.—№5.—С.3—11.
4. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека/ Под ред. С. В. Петрова, Н.Т.Райхлина.—Казань, 2000.—287с.
5. Савицкий В.А., Черепанов А.Н. Нейрофиброматоз Реклингаузена.—М.: Медицина, 1972. — 249 с.
6. Хоминский Б.С. Опухоли нервной системы / Многоготовное руководство по патологической анатомии.—М.: Медгиз, 1962.—Т.2.—560 с.
7. Antinheimo J., Naarasalo H., Seppala M. et al. Proliferative potential of sporadic and neurofibromatosis 2-associated schwannomas as studied by MIB-1 (Ki-67) and PCIMA labeling // J. Neuropathol. Exp. Neurol.—1995.—V.54.—P.776—782.
8. Bourn K., Carter S.A., Mason S. et al. Germline mutations in the neurofibromatosis type 2 tumour suppressor gene //Hum. Mol. Genet.—1994.—V.3.—P.813—816.
9. Brunner H.G., Hulsebos T., Steijlen P.M. et al. Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited cafe-au-lait spots // J.Med. Genet.—1993.—V.46.—P.472—474.
10. Burger P. C., Scheithauer B. W. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Central Nervous System.—Washington, 1994.—255 p.
11. Kahl E. Waugh J. M.,Kahlin K.C. Gastrointestinal ganglioneuromas: Brief review with report of a duodenal ganglioneuroma // Amer. J. Path.—1957.—V.33.—P.953—965.
12. Kayal Y., Tallberg K.A., Nunnemacher G. et al. Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study // Amer. J. Surg.Pathol.—1986.—V.10.—P.348—357.
13. Evans K.G. Neurofibromatosis type 2: Genetic and clinical features // Ear, Nose & Throat J.—1999.—V.78,N2.—P.97—100.
14. Gerdes J. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 // J.Immunol.—1984.—V.133.—P.1710—1715.
15. Griffiths K.F.,Williams G.T.,Williams E.K. Duodenal carcinoid tumours, pheochromocytoma and neurofibromatosis: islet cell tumour, pheochromocytoma and the von Hippel-Lindau complex: two distinctive neuroendocrine syndromes //к. J. Med.—1987.—V.64.—P.769—782
16. Harkin J.C., Reed R.J. Tumors of the peripheral nervous system. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1987.—174 p.
17. Hochstrasser H., Boltshauser E., Valavanis A. Brain tumors in children with von Recklinghausen neurofibromatosis // Skelet. Radiol.—1988.—V.1.—P.25—28
18. Huson S.M., Harper P.S., Compston K.A. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Clinical and population study in south-east Wales // Brain.—1988.—V.3.—P.1355—1381.
19. Huson S.M., Hughes I RAC. The Neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview.—London: Chapman & Hall, 1994.
20. Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W. Histological Typing of Tumours of the Central nervous system // World Health Organization International Histological Classification of Tumours — 2nd ed. — Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 1993.—780 p.
21. Korf B.R., Prasad C., Schneider G., Anthony K. A family with multiple neurofibromas and non-linkage to NF1 and NF2 // FASEB Summer Research Conference on Neurofibromatosis. — Snow/mass, Co, USA, 1990.
22. Lewis R.A., Gerson L.P., Axelson K.A. et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata // ophthalmology.—1994.—V.91.—P.929—935
23. Lukash W. M., Morgan, R.I., Sennett, C.K., Nielson K.F. Gastrointestinal neoplasms in von Recklinghausen's disease // Arch. Surg.—1966.—V.92.—P.905—908.
24. Mautner V.F., Lindenau M., Baser M.E. et al. Neuroimaging and Clinical Spectrum of Neurofibromatosis 2 // Neurosurgery.—1996.—V.38,N5.—P.880—886.
25. McCollin M., Ramesh V., Jacoby L.B. et al. Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2 // Amer. J. Hum. Genet.—1994.—V.55.—P.314—320.
26. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement // Arch. Neurol.—1988.—V.45.—P.575—578.
27. Pollack J.M., van Noorden S. Immunocytochemistry. Practical applications in pathology and biology. — Bristol; London; Boston: Wright PSG, 1983.—811 p.
28. Riccardi V.M. Von Recklinghausen neurofibromatosis // Engl. J. Med.—1981.—V.305.—P.1617—1627.
29. Riccardi V.M., Eichner J.E. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis.—2nd ed.—Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press, 1992.
30. Ross K.E. Skin manifestation of von Recklinghausen's disease and associated tumors (neurofibromatosis) // Amer. Surg.—1965.—V.31.—P.729—740.
31. Russell K.S., Rubinstein L.J. Pathology of Tumours

- of the Nervous System — 5<sup>th</sup> ed. London: Edward Arnold, 1989.
32. Seizinger B.R., Rouleau G.A., Kzeifus L.J. et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene // *Cell*.—1987.—V.49.—P.589—594
33. Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J. Med. Genet.*—1996.—V.33.—P.2—17
34. Trofatter I.A., MacCollin M.M., Rutten J.L. et al. A novel moesin-, ezrin, radixinil: gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor // *Cell*.—1993.—V.72.—P.791—800
35. Viskochil K., Carey J.C., Huson S.M. Alternate and related forms of the neurofibromatosis // *The Neurofibromatosis/ Ed. S.M.Huson.*— London: Chapman and Hall Med., 1994.—P.445—474.

Структурно-біологічні особливості опухолей, які утворюються у хворих на нейрофіброматоз першого типу (НФ1)

Цымбалюк В.І., Квасницький Н.В., Носов А.Т.,  
Мальшова Т.А.

Проведені морфологічні та імуногістохімічні дослідження 83 опухолей, видалених у 44 хворих на нейрофіброматоз 1-го типу. Найчастіше діагностують нейрофіброму, плексиформну нейрофіброму, невриному, гліому зрительного нерва, фіброму з активацією різних тканинних ростків. При цьому проліферації в різних співвідношеннях включають шваннівські клітини, фібробласти, волокна та інші елементи сполучної тканини. Достовірною діагностичною оцінкою гістобіологічних особливостей опухолей можна бути лише при ретельному клініко-морфологічному порівнянні.

Structure-biological features of tumors at patients with neurofibromatosis type 1

Tsymbalyuk V.I., Kvasnitskiy M.V., Nosov A.T., Malysheva T.A.

The morphological and immunohistochemical researches of 83 tumours of 44 patients with neurofibromatosis 1 were carried out. In such patients more often have neurofibromas, plexiform neurofibromas, neurinoma, optic nerves gliomas, fibromas with activation of different tissues. Proliferations consist of Schwann cells, fibroblasts, fibers and other connective tissue elements in different proportions. Authentic diagnostic evaluation of histobiological features of tumors only at careful clinicomorphological comparison is possible.

## КОМЕНТАР

до статті Цимбалюка В.І., Квасницького Н.В., Носова А.Т., Мальшевої Т.А. "Структурно-біологічні особливості пухлин, що утворюються у хворих на нейрофіброматоз першого типу"

Робота виконана на великій кількості морфологічного матеріалу (83 пухлини від 44 хворих на НФ1). В статті детально подана макро- та мікроскопічна та ультраструктурна характеристика різних видів пухлин, що виникають при нейрофіброматозі 1-го типу. Авторами використані як класичні гістологічні методики, так і найсучасніші технології досліджень (імуногістохімічні), які використовують в нейропатоморфології. Наведені переконливі гістологічні та гістохімічні дані, що використовуються для диференційної діагностики нейрофіброму та невриному. Достатньо обґрунтованою є думка про те, що без додаткової інформації про клінічний перебіг захворювання, лише на підставі патоморфологічних досліджень, не завжди можливо вірогідно встановити належність до нейрофіброматозу як системного захворювання. В цілому робота доповнює наші уявлення про гістогенез нейрофіброму та невриному.

Проте, слід зауважити, що в роботі чітко не обґрунтована необхідність дослідження морфологічного матеріалу у контрольній групі хворих.

Канд. мед. наук І.Б. Третяк  
Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України