

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 616.833-006.38.03-053.3

А. Ш. Саханова, К. А. Кенжебаева, Д. В. Бабий, А. К. Бейсенова, М. Мухамед, Ж. К. Баязитова

### НЕЙРОФИБРОМАТОЗ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней №3 факультета непрерывного профессионального развития Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан)

Нейрофиброматоз представляет собой наиболее распространенную форму моногенной наследственной патологии и встречается в популяции с частотой от 1:2000 до 1:4000 населения. Возникновение заболевания связывают с нарушениями в процессе эмбрионального развития, сопровождающимися локальным разрастанием различных мезодермальных и эктодермальных элементов в коже, периферических нервах, центральной нервной системе и других органах. Диагноз нейрофиброматоз ставится на основании клинических проявлений. Эффективного лечения этой патологии не существует. В целях ликвидации косметического дефекта периферические опухоли или сегменты кожи могут быть удалены хирургическим путем. Течение заболевания обычно доброкачественное. Прогноз при поражении головного, спинного мозга и внутренних органов неблагоприятный.

*Ключевые слова:* нейрофиброматоз, аутосомно-доминантное заболевание, опухоли, наследственная патология, факоматоз

Нейрофиброматоз (НФ) является наследственным заболеванием, которое характеризуется формированием опухолей в области нервных тканей, что впоследствии провоцирует возникновение различного типа костных и кожных аномалий. Примечательно, что нейрофиброматоз, симптомы которого встречаются как среди мужчин, так и среди женщин с одинаковой частотой, чаще всего проявляет себя в детстве, а в особенности – в течение периода полового созревания [5, 6].

Заболевание характеризуется развитием опухолей преимущественно эктодермального происхождения с поражением нервов, кожи и центральной нервной системы, наличием типичных пигментных пятен по типу кофе с молоком, аномалиями развития костного скелета, а также рядом других клинических проявлений [5, 18].

Возникновение заболевания связывают с нарушениями в ходе эмбрионального развития, которые сопровождаются локальным разрастанием различных мезодермальных и эктодермальных элементов в коже, периферических нервах, центральной нервной системе и других органах [12]. Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, широким диапазоном и вариабельностью клинических проявлений даже в пределах одной семьи, прогрессирующим течением и высоким риском осложнений, среди которых много тяжелых, приводящих к летальному исходу (сердечно-легочная недостаточность, злокачественное перерождение нейрофибром и другие) [2, 6].

Клинические проявления и преимущественная локализация процесса дали основа-

ние для разделения заболевания на периферические и центральные формы [5]. Существует и другие формы нейрофиброматоза. Выделено и описано восемь клинико-морфологических типов нейробиброматоза:

- нейрофиброматоз I и II типов – генетические заболевания без какого-либо расового или полового преобладания. Их локусы находятся соответственно на хромосомах 17q11.2 и 22q12.2. Расположенные здесь гены кодируют синтез супрессоров опухолевого роста, обеспечивающий динамический контроль клеточного роста [26]. При генетическом дефекте в соответствующих хромосомах динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост. Оба заболевания характеризуются 100% пенетрантностью и широкой фенотипической вариабельностью;

- нейрофиброматоз III типа характеризуется сочетанием признаков нерофиброматоза I и II типов;

- нейрофиброматоз IV типа характеризуется только диффузными нейрофибромами и пигментацией по типу кофе с молоком;

- нейрофиброматоз V типа представляет собой сегментарную форму нейрофиброматоза с локализацией специфического поражения в одной области тела или в одном органе;

- нейрофиброматоз VI типа проявляется только наличием пятен по типу кофе с молоком;

- нейрофиброматоз VII типа характеризуется более поздним началом и наличием изолированной нейрофибросаркомы;

- нейрофиброматоз VIII типа – смешанная группа.

Однако в последнее время большинство из вышеперечисленных форм нейрофиброматоза, кроме нейрофиброматоза II типа, считаются abortивными формами нейрофиброматоза I типа и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются. Исключениями могут быть сегментарный нейрофиброматоз V типа, когда типичные проявления нейрофиброматоза I типа локализируются в одном или нескольких соседних дерматомах [1, 12, 20, 23]. Общими для всех форм следует считать кожные проявления в виде пятен различного размера цвета кофе с молоком. Типично расположение пятен в подмышечных впадинах [5].

Особый интерес с практической точки зрения в связи с частотой встречаемости, тяжестью поражения представляют нейрофиброматоз I, II, V типов.

**Нейрофиброматоз I типа.** Нейрофиброматоз I типа является самым частым наследственным заболеванием из группы факоматозов и характеризуется предрасположенностью к возникновению опухолей периневрия [19].

**Эпидемиология.** Встречается с частотой 1:4000 новорожденных. Тип наследования: аутосомно-доминантный [19]. В соответствии с публикациями Husonetal. (1998) и North (1993), приблизительно в половине случаев заболевание проявляется минимально [3]. Передача по отцовской линии более характерна, чем по материнской [1].

**Этиопатогенез.** Ген нейрофиброматоза I типа (NF-I) расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q1.2) [5, 19, 20] и кодирует синтез белка нейрофибромина, контролирующего в норме рост и развитие клеток. Нейрофибромин переводит активную гуанозин-3-фосфатазу (ГТФ) в негативную гуанозин-2-фосфатазу, лежащую в основе патогенеза нейрофиброматоза I типа. Нарушение этого процесса приводит к активации ГТФ-азы, накоплению эффекторного белка, а также стимуляции процессов роста клеток нервного гребня и их производных – шванновских клеток. Образование определенных опухолей (нейрофибрин и глиом зрительных нервов) в результате делеции гена нейрофиброматоза I типа подтверждает, что он функционирует как ген-супрессор опухоли [13, 25]. Различные мутации нарушают регулируемую роль гена NF1 в каскаде событий онкогенеза. Мутация гена NF1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и редкого типа лейкемии – ювенильной миеломоноцитической лейкемии (англ. Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), являющейся патогномичной для детей моло-

же двух лет. Дети с JMML жалуются на быструю утомляемость, усталость, лихорадку, частые кровотечения (гематомы) при незначительных травмах [12].

**Клиника.** Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов, которые определяются в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по своим размерам и локализации [18]. Характерным для заболевания, начиная с периода новорожденности, является высыпание мелких «кофейных пятен» типа веснушек в подмышечных впадинах, паховой области, на других участках тела со складками, которые обычно возникают в детстве [6, 8, 19]. У 60% больных отдельные гиперпигментные пятна являются врожденными. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. У детей в допубертатный период должно выявляться не менее 5 пятен с диаметром более 5 мм [1, 6]. На коже можно отметить и другие изменения: сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос [12].

Пятна «кофе с молоком» могут увеличиваться в размерах и количестве, а также с возрастом приобретать более темную окраску. Обычно они имеют овальную форму, располагаются в разных частях тела, но чаще на груди, спине и животе, варьируют в размере – от точечных до нескольких сантиметров в диаметре. Число их – от единичных до нескольких сотен и даже тысяч. От легкого надавливания многие опухоли втягиваются в кожу (симптом «кнопки от звонка») [1, 10, 24]. При пальпации они часто безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли, гипестезии. Мягкие кожные опухоли возникают к 10-14 годам, их количество особенно увеличивается в пубертатном периоде, так же, как число неврином и шванном. У детей, особенно первых лет жизни, опухоли отсутствуют. Возможно развитие плексиформных нейрофибром – диффузных опухолевидных разрастаний по ходу нервных стволов и сплетений [14]. Плексиформные нейрофибромы состоят из кожных и подкожных элементов, образующих гигантские опухоли и представляют собой наиболее серьезное осложнение NF-I. Данные образования могут трансформироваться во внутричерепные и интраспинальные опухоли [1].

К факультативным признакам нейрофиброматоза I типа относятся изменения костной системы: сколиозы, псевдоартрозы, локальный гигантизм, дисплазия крыла клиновидной ко-

сти, врожденное искривление или утончение длинных трубчатых костей, ложный сустав, патологические переломы [12, 20].

Наиболее частым поражением опорно-двигательного аппарата у больных НФ-I являются деформации позвоночного столба – сколиозы, кифосколиозы, лордосколиозы [8, 20]. Один из них практически неотличим от обычного идиопатического сколиоза, второй характерен исключительно для нейрофиброматоза, носит название дистрофического или диспластического и имеет целый ряд характерных особенностей, выявляемых преимущественно при рентгенографическом исследовании. [9, 20].

Нередко выявляются лицевые дисморфии: глазной гипертелоризм, аномалии строения глазных щелей, неправильная форма черепа, деформация ушных раковин и др. [6]. Для больных с нейрофиброматозом I типа характерны низкий рост и макроцефалия [12]. Черепно-лицевая дисплазия может затрагивать любую часть свода черепа, но чаще всего отмечается в затылочной части в области ламбдовидного шва. Типична локализация дисплазии в области костей, участвующих в образовании глазницы, в особенности большого крыла клиновидной кости. Большое крыло частично отсутствует, что в случае большой площади дефекта приводит к образованию пульсирующего экзофтальма [1, 9].

Среди поражений нервной системы встречается гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдромы, опухоли ЦНС (глиома зрительного нерва, глиома ствола мозга, астроцитомы, эпендимомы), отставание в умственном развитии, эпилепсия [12]. Гидроцефалия в большинстве случаев является следствием стеноза силвиева водопровода. Данная патология обычно развивается медленно и выявляется поздно [19].

*Нарушение зрения.* Глиомы могут быть односторонними или двухсторонними, локализоваться в области перекреста зрительных нервов (оптической хиазмы), а также по ходу зрительных нервов и зрительных трактов [3, 16]. Существуют два возможных механизма снижения зрения при нейрофиброматозе I типа: компрессионное воздействие на зрительный нерв оболочечным новообразованием и давление на область оптической хиазмы увеличенным III желудочком при окклюзионной гидроцефалии, вызываемой опухолевыми образованиями головного мозга различной локализации [12]. В научной литературе много и долго дебатировалась природа поражения струк-

тур переднего зрительного нерва у пациентов с НФ-I. Считается признанным, что глиома переднего зрительного нерва в сочетании с НФ-I клинически протекает более благоприятно, порой бессимптомно. J. C. Flickinger и соавт. утверждают, что в 85% глиома, развивающаяся на фоне НФ I, не прогрессирует на протяжении 5-15 лет [6, 16].

Другие внутричерепные опухоли встречаются реже. Чаще всего выявляются астроцитомы, которые могут поражать полушария, мозжечок, базальные ганглии или ствол мозга. Опухоли ствола мозга составляют 21% внутричерепных опухолей среди пациентов с НФ-I. Внутричерепная кальцификация, затрагивающая центральные ядра или перивентрикулярное пространство, встречается редко [8]. Несколько реже отмечаются проявления полигландулярной недостаточности: акромегалия, недостаточность щитовидной железы, феохромоцитомы, преждевременное половое развитие [24].

Со стороны сосудов регистрируется окклюзия артерий, стеноз почечных артерий с повышением АД, болезнь Мойя-Мойя (особенно у детей, до 5 лет перенесших лучевую терапию по поводу глиомы зрительного нерва) с повторными инсультами, мигрень [25].

Согласно классификации Национального института здоровья (США) существует семь общих признаков нейрофиброматоза I:

- наличие шести или более пятен цвета кофе с молоком размером минимум 15 мм у взрослых и 5 мм у детей. Эти пятна обычно присутствуют при рождении или появляются в течение первых двух лет жизни.
- две или более нейрофибром любого типа или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма. Нейрофибромы вырастают на нервных волокнах и состоят из клеток, которые обычно окружают нервные волокна. Эти опухоли часто развиваются в возрасте от 10 до 15 лет;
- веснушки, которые появляются в подмышечной или паховой области, обычно к возрасту 7 лет;
- глиома зрительного нерва – самая частая опухоль головного мозга в первом десятилетии жизни. Двусторонние оптические глиомы могут быть бессимптомными. Если острота зрения не снижена и внутричерепное давление не повышено, допустима выжидательная тактика;
- два или более крошечных желто-коричневых или коричневых узлов Lisch, кото-

рые представляют собой маленькие комочки пигмента, находящиеся в радужной оболочке глаза;

- различные костные поражения;
- родственник первой степени родства с НФ-I по вышеперечисленным критериям.

При постановке диагноза НФ-I рекомендуется использовать диагностические критерии, рекомендованные Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу [20]. Согласно этим критериям, НФ I может быть диагностирован при наличии у больного не менее 2 из вышеуказанных признаков [18].

Умственная отсталость наблюдается у небольшого числа больных нейрофиброматозом. Как правило, она не грубая и не прогрессирует. Судороги (общие и фокальные) в зависимости от локализации [3]. Клинические проявления зависят от возраста больного, и поэтому для подтверждения диагноза часто необходимо наблюдать пациента на протяжении нескольких лет. Как правило, на первом году жизни у больных отмечаются только гиперпигментные пятна. Наличие у ребенка пораженного родственника первой степени родства позволяет поставить точный диагноз НФ I уже в этом возрасте [11].

**Диагностика.** Диагноз НФ-I обычно не вызывает затруднений и устанавливается на основании клинической картины, результатов визуализационных (рентгенография крыльев клиновидных костей, позвоночника, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей), гистологических (биопсия нейрофибром под ультразвуковым контролем), молекулярно-генетических методов исследования [13].

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз проводится с другими заболеваниями из группы факотозов [19], чаще с нейрофиброматозом 2 типа (НФ-II), дебютирующим одно- или двухсторонним нарушением слуха. При НФ-I возможны и другие опухоли ЦНС: менигиомы, глиомы, шванномы. Характерна ювенильная задняя субкапсулярная катаракта. Кроме того, дифференциальная диагностика проводится с наследственным неполипозным раком толстого кишечника (англ. HNPCC), шванноматозом, синдромом LEOPARD, синдромом McCune - Albright, синдромом Noonan, рассеянной эндокринной неоплазмой 2B типа, рассеянным липоматозом, синдромом Vannayan-Riley-Ruvalcaba, ювенильным гиалиновым фиброматозом, конгенитальным генерализованным фиброматозом, рассеянными интрадермальными невусами,

синдромом Klippel-Trenaunay-Weber, синдромом Proteus, «пегой чертой».

**Течение** заболевания имеет тенденцию к медленному прогрессированию [2], отмечено два периода резкого повышения активности процесса – от 5 до 10 и от 36 до 50 лет. Второй период активности в 75% случаев связан с малигнизацией опухолевых образований [20].

**Прогноз** зависит от локализации, размеров нейрофибром и течения заболевания. Продолжительность жизни у больных НФ-I равна средней в популяции, за исключением осложнений, или уменьшена примерно на 15% от средней. Следует помнить, что больные НФ-I имеют высокий риск развития серьезных опухолей (в том числе высокий риск малигнизации), которые значительно сокращают продолжительность жизни этих людей [3, 13, 16]. Когнитивные нарушения обычно умеренные, но патогномичным расстройством является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). При получении образования, соответствующего уровню когнитивных функций и IQ, и при рациональном трудоустройстве больные НФ-I могут вести вполне нормальную жизнь. У некоторых больных из-за появления сотен опухолей на коже и стигматизации развивается депрессивный синдром [13].

**Осложнения** могут возникать в любой системе организма, в состав которой входят ткани, происходящие из эктодермы, мезодермы и нервной трубки. Осложнения разнообразны по характеру и включают в себя слепоту вследствие опухолей зрительных нервов (чаще оптических глиом); злокачественную трансформацию (малигнизацию) опухолей, чаще опухолей ЦНС и плексиформных нейрофибром; развитие феохромоцитомы с симптоматической злокачественной артериальной гипертензией [25]; эссенциальную артериальную гипертензию (частое осложнение, может развиваться в любом возрасте) [13]; стеноз почечной артерии и коарктацию аорты, связанные со специфичным для НФ-I васкулитом; НФ-I-ассоциированную васкулопатию с поражением коронарных и церебральных артерий (серьезное или даже фатальное осложнение); снижение (потеря) функции периферических нервов за счет длительного сдавления опухолями (компрессионная невропатия); СДВГ [7]; косметические дефекты вследствие расположения опухолей на лице и открытых участках кожи, в том числе в местах постоянной микротравматизации; деформация и/или патологические переломы костей конечностей; сколиоз (кифосколиоз) и деформация грудной клетки [20].

*Лечение.* Лечение пациентов с НФ-I начинается с полного клинического, офтальмологического и рентгенологического обследования для оценки распространенности заболевания. Важен комплексный подход, привлечение различных специалистов для лечения сопутствующих нарушений, так как имеются данные о том, что многим пациентам не проводилась должная диагностика и лечение по поводу всех отклонений [1]. При единичных периферических, интракраниальных и специальных опухолях возможно оперативное вмешательство [7]. В ряде случаев хирургическим путем удаляют и множественные кожные образования для устранения косметического дефекта. Из симптоматических средств при выраженном болевом синдроме показаны анальгетики [2].

Показаниями для оперативного лечения являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью. Так как поражения при нейрофиброматозе множественные, то удаление всех патологических очагов в большинстве случаев не представляется возможным [24].

При оперативном лечении слоновоподобной формы нейрофиброматоза требуется последующая кожная пластика. Ткань нейрофиброматоза обильно снабжена кровеносными сосудами. При расположении узла в крупном нервном стволе производят вылушивание опухоли, резекцию нерва с наложением нервного шва или краевую его резекцию с наложением частичного нервного шва. Оперативное удаление одного из узлов в ряде случаев может привести к прогрессированию процесса с резким увеличением размеров других узлов [7, 13].

**Нейрофиброматоз II типа.** Этот тип заболевания встречается у 1 из 50 000 новорожденных. Ранее он назывался центральным нейрофиброматозом и рассматривался как вариант болезни Реклингхаузена. Молекулярно-генетические исследования обнаружили принципиальные отличия в патогенезе НФ-I и НФ-II. Сейчас полагают, что это совершенно разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода [25].

*Этиология.* НФ-II, центральный нейрофиброматоз наследуется, как и НФ-I, по ауто-сомно-доминантному типу, но встречается значительно реже (1 на 30 000-50 000). Чаще всего он проявляется шванномами вестибулярной порции VIII черепно-мозгового нерва, но возможно поражение и периферических нервов,

развитие менингиом и эпендимом. Ген НФ-II локализуется в 22 хромосоме (22q12) и кодирует синтез другого супрессора опухолевого роста – белка мерлина, который функционирует как мембранный организатор и обеспечивает в первую очередь построение и функционирование клеточного скелета. Мерлин по структуре и свойствам очень близок к трем гомологичным белкам: моэзину, эзрину и радиксину (откуда и название MERLIN – Moesin Ezrin Radixin Like protein). Мутация кодирующего синтез мерлина гена НФ-II в одной хромосоме на клеточном уровне не проявляется, ибо снижение синтеза мерлина на 50% нивелируется ERM-протеинами, которые также участвуют в процессах регулирования пролиферации клеток [25]. Однако при повреждении аллельного гена НФ-II (в результате «второго генетического события» – симметричной мутации или потери гетерозиготности по 22 хромосоме) синтез нормального мерлина в клетке прекращается, динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост [13, 25].

*Эпидемиология.* НФ-II встречается независимо от НФ-I; зарегистрирован только один случай сочетания НФ-I и НФ-II, когда каждое заболевание было унаследовано от одного из родителей.

*Клиника.* Двусторонняя невринома слухового нерва (шваннома) является основным признаком, встречаясь не менее чем в 90% случаев. Данные опухоли развиваются в основном в позднем подростковом возрасте или раннем взрослом возрасте. НФ-II редко обнаруживается у детей. Первым симптомом является потеря слуха. В большинстве случаев отсутствуют пятна цвета «кофе с молоком» или обнаруживаются в небольшом количестве [7]. Распространены и другие внутричерепные опухоли, нередко множественные, но глиомы зрительного нерва среди пациентов с НФ-II не выявляются. Часто встречаются шванномы V-XII пар черепных нервов, во многих случаях двусторонние и множественные. Некоторые авторы указывают на возможность спорадических случаев атипичических вариантов НФ-II, представленных множественными шванномами в черепе или позвоночнике [8, 14].

Встречаются опухоли спинного мозга двух типов: шванномы, характеризующиеся тем же гистологическим строением, что и невриномы слухового нерва, и эпендимомы. Данные образования могут быть множественными и приводить к серьезным нарушениям. Могут

встречаться гамартомы, сходные с менингиомами, и определяемые как менингиоматоз. Данные образования могут быть причиной кальцификации на периферии полушарий мозжечка или представляют собой линейные субэпендимальные кальцификаты, при которых возможны судороги [10, 20]. Частое сочетание НФ-II и менингиом объясняется наличием генетического дефекта в одной хромосоме. При спорадических менингиомах мутации в гене НФ-II в 22 хромосоме встречаются в 30-60% [25]. По данным Antinheimetal, 3% пациентов со шванномами и 1% пациентов с менингиомами страдают НФ-II, 20% пациентов с множественными менингиомами имеют НФ-II [13].

Интраневральная периневринома (ИП) представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из клеток периневральной дифференцировки и развивающуюся в нерве. Ранее образования с идентичной морфологией и локализацией обозначались как локализованный гипертрофический нейрофиброз, интраневральная нейрофиброма, гипертрофический интерстициальный неврит [17]. ИП, как правило, поражает крупные периферические нервы у молодых людей, подростков и детей, представляет собой веретеновидное утолщение нерва, сочетающееся с двигательными и чувствительными нарушениями [17].

Критерии постановки диагноза нейрофиброматоза II типа:

- обнаружение опухолевых масс, удовлетворяющих диагнозу невринома слухового нерва в обоих внутренних слуховых каналах при исследовании с помощью КТ или МРТ;
- наличие у родственников первой степени родства двусторонней невриномы слуховых нервов и одного из следующих критериев у пробанда: а) односторонняя опухоль во внутреннем слуховом канале, соответствующая диагнозу невриномы слухового нерва при исследовании с помощью КТ или МРТ [11]; б) плексиформная нейрофиброма или два из следующих критериев: менингиома, глиома, нейрофиброма любой локализации; любая внутричерепная или спинномозговая опухоль, обнаруживаемая с помощью МРТ.

Диагноз нейрофиброматоз II типа должен рассматриваться при обнаружении у пациента одного из двух приведенных критериев [20].

*Лечение.* Лечение НФ-II ведется с участием специалистов. Лечение включает в себя регулярное наблюдение, касающееся в первую очередь опухолей слухового нерва. Обязательно регулярное обследование для раннего выявления других опухолей и других заболева-

ний глаз. Следует целенаправленно проводить обследование слуховых органов для обеспечения эффективного лечения аномалий глаз. Первое проведение МРТ показано в возрасте 10-12 лет (Evansetal., 2003г.) [1, 18]. По мнению некоторых авторов, лечение больных с НФ-II должно проводиться бригадой специалистов, включающей в себя невролога, нейрохирурга, отоларинголога, окулиста, радиохимирурга и генетика [7,15].

Основными методами лечения данной группы пациентов являются хирургическое удаление опухоли и/или радиотерапия и/или радиохимирургия, химиотерапия. В настоящее время используется сочетание нескольких этих методов в зависимости от клинического проявления заболевания, однако роль хирургического лечения является ведущей на всех стадиях развития болезни [7].

Эпиндимомы и глиомы низкой степени злокачественности при НФ-II встречаются значительно реже и локализуются преимущественно в стволе мозга и в верхних шейных сегментах спинного мозга. Озлокачествление этих опухолей происходит редко и в большинстве случаев связано с проведенной лучевой терапией [22].

При двусторонних невринах и сохранном слухе лечение рекомендуется начинать с опухоли меньшего размера, при снижении слуха – со стороны лучше слышащего уха. Если после полного удаления опухоли слух с этой стороны сохраняется удовлетворительным, то следует удалять другую опухоль. Если слух сохранить не удалось, в отношении остающейся невриномы рекомендуется выжидательная тактика, при нарастании симптоматики – частичное удаление опухоли (в связи с высоким риском развития глухоты) [5].

**Сегментарный нейрофиброматоз (НФ-V)** тесно связан с НФ-I и характеризуется односторонними изменениями (пятнами цвета «кофе с молоком» и нейрофибромами), типичными для НФ-I, лишь в пределах одного или нескольких кожных сегментов. Предполагается, что это следствие мутаций на постзиготной стадии, способное затронуть любой дерматом. Большинство случаев носят спорадический характер, хотя отмечаются и семейные случаи заболевания. Другие аномалии встречаются редко, тем не менее, в области пораженных сегментов могут выявляться узелки Лиша или псевдоартроз [1].

Сегментарный нейрофиброматоз разделяется на четыре подтипа, только один из которых генетически детерминирован. Измене-

ния кожи обычно представлены пятнами цвета «кофе с молоком», но, в конечном счете, возможно появление нейрофибром. Другие осложнения нейрофиброматоза не встречаются. Прогноз благоприятный [1].

#### ВЫВОДЫ

1. Одним из проявлений нейрофиброматоза в период новорожденности являются пятна цвета «кофе с молоком», необходимо тщательное и длительное наблюдение для исключения данного заболевания.

2. Диагностика не вызывает затруднений. Прогноз зависит от локализации, размеров нейрофибром и течения заболевания.

#### Конфликт интересов не заявляется.

**Благодарности:** авторы выражают благодарность научному руководителю, доценту, кандидату медицинских наук, почетному профессору КГМУ К. А. Кенжебаевой как наставнику, обеспечивающему общую поддержку.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. – М.: Бином, 2013. – С. 105-114.
- 2 Бадалян Л. О. Наследственные болезни у детей /Л. О. Бадалян, В. А. Таболин, Ю. Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1971. – 368 с.
- 3 Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Триада X, 2001. – 640 с.
- 4 Гвоздев А. А. Распространенный нейрофиброматоз центральной нервной системы, случайно выявленный при магнитно-резонансной томографии (клиническое наблюдение) /А. А. Гвоздев, М. М. Адрианов, П. М. Котляров // Радиология. – 2010. – №2. – С. 44-48.
- 5 Гузев В. И. Руководство по детской неврологии. – М.: МИА, 2009. – 616 с.
- 6 Козлова С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование /С. И. Козлова, Е. Семанова, Н. С. Демикова. – М.: Медицина, 1987. – 320 с.
- 7 Коновалов А. Н. Хирургия опухолей основания черепа /А. Н. Коновалов, В. А. Черкаев, А. В. Козлов. – М.: НИИ нейрохирургии, 2004. – С. 169-170.
- 8 Котов С. В. Основы клинической неврологии. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2014. – 481 с.
- 9 Кулешов А. А. Хирургическое лечение тяжелой вторичной сколиотической деформации позвоночника у больной нейрофиброматозом (описание случая) /А. А. Кулешов, Р. В. Еналдиева //Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2006. – №2. – С. 51-53.
- 10 Ламоткин И. А. Клиническая дерматонкология: атлас. – М.: БИНОМ, 2011. – 195 с.
- 11 Лебедев Б. В. Невропатология раннего детского возраста /Б. В. Лебедев, Ю. И. Ба-рашиев, Ю. А. Якунин. – Л.: Медицина, 1981. – С. 117-118.
- 12 Майкл Э. Детская неврология /Э. Майкл, П. Кохен, К. Даффнер. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2010. – С. 166-169.
- 13 Петер Б. Неврология: справочник. – М.: МЕДпресс-Информ, 2016. – 836 с.
- 14 Петрухин А. С. Детская неврология. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2012. – Т. 2. – С. 26.
- 15 Семенов М. С. Хирургическое лечение опухолей слуховых нервов при нейрофиброматозе 2 типа с использованием слухосберегающих операций. – М.: НИИ нейрохирургии РАМН, 2011. – С. 94.
- 16 Серова Н. К. Катамнез пациентов с глиомой переднего зрительного пути в сочетании с нейрофиброматозом типа 1 //Н. К. Серова, Л. А. Лазарева, С. К. Горылышев //Вестн. Офтальмологии. – 2006. – №6. – С. 39.
- 17 Шелехова К. В. Интранатальная периневриома: клинко-морфологическая характеристика и молекулярно-генетическое исследование гена нейрофиброматоза типа 2 /К. В. Шелехова, Р. Шима, А. Ю. Орлов //Арх. Патологии. – 2008. – №2. – С. 20-22.
- 18 Шнайдер Н. А. Нейрофиброматоз первого типа: болезнь Реклинхаузена /Н. А. Шнайдер, А. И. Горелов //Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – №3 (44). – С. 91-95.
- 19 Яцык Г. В. Практическое руководство по неонатологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 247-248.
- 20 Bhojraj H. Spinal deformities in neurofibromatosis /H. Bhojraj, A. Nene //Neuro. Oncol. – 2004. – V. 3. – P. 860-867.
- 21 Widemann B. C. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas /B. C. Widemann, E. Dombi, A. Gillespie //Neuro. Oncol. – 2014. – V. 16 (5). – P. 707-718.
- 22 Evans G. R. Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults /G. R. Evans, C. Watson, A. King //J. Med. Genet. – 2005. – V. 4. – P. 42-48.
- 23 Gottfried O. N. Molecular, genetic, and pathogenesis of neurofibromas and surgical implications /O. N. Gottfried, D. H. Viskochil, D. W. Fulst //Neurosurgery. – 2006. – V. 58. – P. 1-16.
- 24 Hartmann C. NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas /C. Hartmann, J. Sieberns, C. Gehlhaar //Brain. Pathol. – 2006. – V. 16 (1). – P. 15-19.
- 25 Widemann B. C. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase in-

hibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas /B. C. Widemann, W. L. Salzer, R. J. Arceci //J. Clin. Oncol. – 2006. – T. 24. – С. 507-516.

26 Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies //Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2009. – V. 9. – P. 247-253.

### REFERENCES

1 Ajkardi Zh. Zabolevanija nervnoj sistemy u detej. – M.: Binom, 2013. – P. 105-114.

2 Badaljan L. O. Nasledstvennye bolezni u detej /L. O. Badaljan, V. A. Tabolin, Ju. E. Vel'tishhev. – M.: Medicina, 1971. – 368 p.

3 Barashnev Ju. I. Perinatal'naja nevrologija. – M.: Triada H, 2001. – 640 p.

4 Gvozdev A. A. Rasprostranennyj nevrofibromatoz central'noj nervnoj sistemy, sluchajno vyjavlennyj pri magnitno-rezonansnoj tomografii (klinicheskoe nabljudenie) /A. A. Gvozdev, M. M. Adrianov, P. M. Kotljarov //Radiologija. – 2010. – №2. – P. 44-48.

5 Guzev V. I. Rukovodstvo po detskoj nevrologii. – M.: MIA, 2009. – 616 p.

6 Kozlova S. I. Nasledstvennye sindromy i edico-geneticheskoe konsul'tirovanie /S. I. Kozlova, E. Semanova, N. S. Demikova. – M.: Medicina, 1987. – 320 p.

7 Konovalov A. N. Hirurgija opuholej osnovanija cherepa /A. N. Konovalov, V. A. Cherekaev, A. V. Kozlov. – M.: NII nevrohirurgii, 2004. – P. 169-170.

8 Kotov S. V. Osnovy klinicheskoy nevrologii. – M.: GJeOTAR-Med, 2014. – 481 p.

9 Kuleshov A. A. Hirurgicheskoe lechenie tjazhelej vtorichnoj skolioticheskoy deformacii pozvonochnika u bol'noj nevrofibromatozom (opisanie sluchaja) /A. A. Kuleshov, R. V. Enaldieva //Vestn. Travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova. – 2006. – №2. – P. 51-53.

10 Lamotkin I. A. Klinicheskaja dermatonkologija: atlas. – M.: BINOM, 2011. – 195 p.

11 Lebedev B. V. Nevropatologija rannego detskogo vozrasta /B. V. Lebedev, Ju. I. Barashiev, Ju. A. Jakunin. – L.: Medicina, 1981. – P. 117-118.

12 Majkl Je. Detskaja nevrologija /Je. Majkl, P. Kohen, K. Daffner. – M.: GJeOTAR-Med, 2010. – P. 166-169.

13 Peter B. Nevrologija: spravocnik. – M.: MEDpress-Inform, 2016. – 836 p.

14 Petruhin A. S. Detskaja nevrologija. – M.: GJeOTAR-Med, 2012. – T. 2. – P. 26.

15 Semenov M. S. Hirurgicheskoe lechenie opuholej sluhovyh nervov pri nevrofibromatoze 2

tipa s ispol'zovaniem sluhosberegajushchih operacij. – M.: NII nevrohirurgii RAMN, 2011. – P. 94.

16 Serova N. K. Katamnez pacientov s gliomnoj perednego zritel'nogo puti v sochetanii s nevrofibromatozom tipa 1 //N. K. Serova, L. A. Lazareva, S. K. Gorylyshev //Vestn. Oftal'mologii. – 2006. – №6. – P. 39.

17 Shelehova K. V. Intranatal'naja perinevrioma: kliniko-morfologicheskaja harakteristika i molekularno-geneticheskoe issledovanie gena nevrofibromatoza tipa 2 /K. V. Shelehova, R. Shima, A. Ju. Orlov //Arh. Patologii. – 2008. – №2. – P. 20-22.

18 Shnajder N. A. Nevrofibromatoz pervogo tipa: bolezni' Reklinhauzena /N. A. Shnajder, A. I. Gorelov //Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2007. – №3 (44). – P. 91-95.

19 Jacyk G. V. Prakticheskoe rukovodstvo po neonatologii. – M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2008. – P. 247-248.

20 Bhojraj H. Spinal deformities in neurofibromatosis /H. Bhojraj, A. Nene //Neuro. Oncol. – 2004. – V. 3. – P. 860-867.

21 Widemann B. C. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas /B. C. Widemann, E. Dombi, A. Gillespie //Neuro. Oncol. – 2014. – V. 16 (5). – R. 707-718.

22 Evans G. R. Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults /G. R. Evans, C. Watson, A. King //J. Med. Genet. – 2005. – V. 4. – R. 42-48.

23 Gottfried O. N. Molecular, genetic, and pathogenesis of neurofibromas and surgical implications /O. N. Gottfried, D. H. Viskochil, D. W. Fufts //Neurosurgery. – 2006. – V. 58. – R. 1-16.

24 Hartmann C. NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas /C. Hartmann, J. Sieberns, C. Gehlhaar //Brain. Pathol. – 2006. – V. 16 (1). – P. 15-19.

25 Widemann B. C. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas /B. C. Widemann, W. L. Salzer, R. J. Arceci //J. Clin. Oncol. – 2006. – T. 24. – S. 507-516.

26 Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies //Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2009. – V. 9. – P. 247-253.

Поступила 31.01.2017 г.

*A. Sh. Sakhanova, K. A. Kenzhebayeva, D. V. Babiy, A. K. Beysenova, M. Mukhamed, Zh. K. Bayazitova*  
**NEUROFIBROMATOSIS IN CHILDREN**

*Department of children diseases №3 of continuous professional development faculty of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)*

Neurofibromatosis is the most widespread form of the monogenic inherited pathology and meets in a population in by frequency from 1:2000 to 1:4000. An origin diseases bind to violations during embryonic development, that is accompanied by local excrescence of different mesodermal and the ectodermal of elements in skin, peripheral nerves, central nervous system and other organs. Neurofibromatosis diagnosed on the basis of clinical manifestation. Effective treatment does not exist. For liquidation of cosmetic defect peripheral tumours or segments of skin can be remote surgically. The disease currency is usually of benign. Prognosis is unfavorable at central forms with the defeat of head or spinal brain and is considerably worse, than at the peripheral forms of disease.

*Keywords:* neurofibromatosis, an autosomal dominant disorder, tumor, hereditary diseases, phacomatosis

*А. Ш. Саханова, К. А. Кенжебаева, Д. В. Бабий, А. К. Бейсенова, М. Мухамед, Ж. К. Баязитова*

**БАЛАЛАРДАҒЫ НЕЙРОФИБРОМАТОЗ**

*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті үздіксіз кәсіби дамыту факультетінің №3 балалар аурулары кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан)*

Нейрофиброматоз моногенді тұқым қуалайтын аурулардың ішінде 1:2000 және 1:4000 жиілікпен кездеседі. Ауру пайда болуы эмбрионалді даму жолындағы бұзылысы нәтижесінде терінің мезодермалді және эктодермалді элементтерінде, шеткері жүйкелерде, орталық жүйке жүйесі және басқа да ағзаларда жергілікті өсіндінің болуымен сипатталады. Нейрофиброматоз диагнозы клиникалық көріністерге негізделіп қойылады. Нәтижелі ем жоқ. Косметикалық ақауды жою үшін шеткері ісік немесе тері сегменттері хирургиялық жолмен алынады. Аурудың ағымы қатерсіз. Бас миының және жұлынның зақымдалуымен жүретін орталық түрі аурудың шеткері түріне қарағанда соңы нашар.

*Кілт сөздер:* нейрофиброматоз, аутосомды-доминантты ауру, ісіктер, тұқым қуалаушы ауру, факоматоз