

УДК 616-006.38.03: 572.7

Структурні особливості пухлин, що розвиваються у хворих на нейрофіброматоз 2-го типу

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

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Протягом 25 років в клініці спостерігали 37 пацієнтів з нейрофіброматозом 2-го типу (НФ2), з них 17 чоловіків і 20 жінок, віком від 3 до 44 років, у середньому 23 роки. У 80% пацієнтів діагностовані двобічні акустичні невриноми (АН), у 15% — однібічна АН, у 5% — численні пухлини головного та спинного мозку. Невриноми інших черепних нервів, крім присінково-завиткового нерва, виявлені у 8% пацієнтів, невриноми спинномозкових нервів — в 11% пацієнтів. У 33% хворих на НФ2 невриноми поєднувалися з менінгіомами, причому у 8 з них менінгіоми були численні. Проведене морфологічне дослідження операційного матеріалу (62 пухлин у 37 хворих). За гістологічною будовою переважали невриноми (у 36 спостереженнях) та менінгіоми (у 16), переважно фібробластичні (у 10) або змішаної структури — з фібробластичними та ангиоматозними компонентами (у 4). Нейрофіброма виявлена у 4 спостереженнях. Встановлені деякі особливості будови невриноми при НФ2: у пацієнтів молодого віку виявлені підвищення фібрилоутворення, ознаки склерозу та гіалінозу стінки судин, що зумовлювало технічні труднощі під час видалення такої пухлини та підвищений ризик виникнення інтраопераційної кровотечі. Проліферативний потенціал невриноми у хворих на НФ2 низький. Це свідчило про можливість динамічного спостереження за пацієнтами молодого віку з нейрофіброматозом. Встановлені морфологічні та проліферативні корелятивні зв'язки між підшкірними та внутрішньочерепними і спинномозковими пухлинами.

Ключові слова: *нейрофіброматоз 2-го типу, акустична невринома, структура.*

Нейрофіброматоз належить до нейроектодермальної дисплазії. Це аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується неопластичним і диспластичним ураженням гліальних, в тому числі нейрореміцитів (шваннівських клітин) та менінгіальних клітин. За клінічними та генетичними ознаками виділяють нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1) та 2-го типу (НФ2). Нейрофіброматоз належить до найбільш поширених спадкових захворювань людини і характеризується утворенням пухлин нервової системи. НФ2 виявляють у 5—10% всіх хворих на нейрофіброматоз [11]. Синоніми НФ2: центральний нейрофіброматоз, двобічний акустичний нейрофіброматоз. Частота виявлення НФ2 значно менша, ніж НФ1 — 1 хворий на 40 000 населення, не має етнічних чи расових відмінностей [13]. Фактична діагностична поширеність НФ2 1 на 200 000, щорічна захворюваність 1 на 2 355 000 населення [8]. Майже у 50% пацієнтів з НФ2 захворювання виявляли у батьків, у 50% - виявлені нові мутації [11]. В останні роки встановлений протеїн — продукт гена НФ2 — “мерлін”, або “шванномін”, який контролює процеси проліферації шваннівських клітин і є супресором проліферативної актив-

ності пухлин [10]. За його відсутності або змін відбувається проліферація й активація росту пухлини. Мерлін, як припускають, відіграє критичну роль у прогресуванні пухлини не тільки в НФ2-асоційованих пухлинах, а й за наявності спорадичної шванноми, менінгіоми та деяких гліом. У хворих з НФ2-асоційованими невриномами мутації гена виявляли з частотою понад 95 %, в той же час, один з різновидів мутацій - делеція (втрата частини гена) переважав за наявності однібічної спорадичної невриноми [14]. Це свідчить про генетичну зумовленість та гетерогенність шляхів утворення цих пухлин.

Центральний нейрофіброматоз характеризується утворенням невриноми, менінгіом, нейрофібром та гліом. Ці пухлини поєднуються з шкірними проявами та ураженням очей. При НФ2 пухлини часто множинні, до кількох десятків. Деякі автори при НФ2 відзначали порушення ембріогенезу головного мозку у вигляді дистопії нервових клітин, вузлів, в яких поєднувались атипові гліальні клітини та вогнища дифузного гліозу [3]. Під час магніторезонансного сканування головного та спинного мозку у хворих на НФ2, крім пухлин, виявляли

ознаки порушення ліквородинаміки, незначну деформацію шлуночків мозку.

При НФ2 спостерігають різні гістологічні типи пухлин — підшкірні нейрофіброми, невриноми типової будови, зокрема, найчастіше ознаку НФ2 — АН, менингіоми, епендиміоми, астроцити. АН (шванноми), а також менингіоми, асоційовані з НФ2, мають більш високий проліферативний потенціал [6], ніж спорадичні пухлини такої самої гістологічної будови; в той же час ніяких структурних відмінностей між гліальними пухлинами у пацієнтів з НФ2 і за наявності спорадичних гліом автори не спостерігали. Інші дослідники [7] відзначають низький проліферативний потенціал НФ2-асоційованих АН. Отже, необхідне проведення ретельного гістологічного дослідження всіх пухлинних вузлів у хворих на центральний нейрофіброматоз. Гістогенез пухлин та особливості їх будови у хворих на НФ2, а, відповідно, і лікувальна тактика недостатньо вивчені.

Метою дослідження було вивчення гістобіологічних властивостей пухлин у репрезентативній групі хворих на центральний нейрофіброматоз, зважаючи на дуже низьку поширеність цього захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Під наглядом в клініці протягом 25 років перебували 37 пацієнтів з НФ2, в тому числі 17 чоловіків і 20 жінок, віком від 3 до 44 років, у середньому 23 роки. Нами проведено клініко-морфологічне та клініко-генеалогічне співставлення. Досліджуваний матеріал — 62 зразки інтраопераційно вилученої пухлини у 37 хворих на НФ2. До контрольної групи включені 40 пухлин, в тому числі 20 спорадичних невриноом присінково-завиткового нерва, 20 менингіом, вилучених у хворих, у яких не встановлений зв'язок з нейрофіброматозом. Вік цих пацієнтів не старше 50 років. Тканину пухлин обробляли з використанням загальнооглядових (фарбування гематоксиліном-еозином, гематоксиліном та пікрофуксином) та спеціальних (метод Горделадзе — з суданом III, сріблення за Гоморі) методів. Крім того, після стандартного заливання в парафін на зрізах товщиною 5 мкм проводили імуногістохімічні реакції з специфічними антитілами (АТ) до білка S-100 та АТ Ki-67 (робочі розведення відповідно 1:1 та 1:50) з використанням стандартного комплексу стрептовідин-біотину та пероксидази. Зрізи дофарбовували гематоксиліном та занурювали у бальзам. Імунопозитивні структури у препаратах мали коричневе забарвлення і визначалися у ядрах, цитоплазмі клітин (S-100). При визначенні проліферативної активності позитивними є лише ядра клітин, що перебувають на всіх етапах поділу (Ki-67) [1]. Результати

оцінювали за інтенсивністю забарвлення за трьохбальною системою (немає мітки “—”, слаба мітка “+”, інтенсивна мітка “++”, дуже інтенсивна мітка “+++”). Підрахунок проводили у 100 клітинах. Позитивно вважали реакцію, якщо не менше 10% клітин пухлини були позитивно забарвлені. Статистичну обробку матеріалу проводили за методом Ст'юдента, вірогідним вважали відмінності при $P < 0,05$

Результати та їх обговорення. Двобічні АН виявлені у 80% хворих з центральним типом нейрофіброматозу, однібічні — у 15%, численні пухлини головного та спинного мозку без наявності АН — у 5%. Невриноми інших черепних нервів виявлені у 8% пацієнтів, невриноми спинномозкових нервів — в 11%. У 33% хворих на НФ2 невриноми поєднувалися з менингіомами, у 8 — менингіоми були численними. Кількість пухлинних вузлів на одного хворого становила у середньому 3,4. Підшкірні пухлини до уваги не брали. Найбільша кількість пухлин, виявлена в одного хворого до операції — 9, під час виконання оперативного втручання у нього виявлені 24 пухлинних вузли розмірами від 0,5 до 4 см.

За гістологічною будовою переважали невриноми (у 36 спостереженнях) та менингіоми (у 16). За будовою менингіоми були переважно фібробластичні (у 10 спостереженнях) або змішаної структури — з фібробластичним та ангіоматозним компонентами (у 4). Нейрофіброму виявили у 4 хворих, фібросаркому — у 2, малігнізований ангіофіброматоз — в 1, фіброзну дисплазію — у 3. В одного хворого з двобічними АН до операції діагностована гліома зорового нерва. Під час гістологічного дослідження верифікований ендоневральний гліоматоз зорового нерва з трансформацією його периневрію і м'якої оболонки головного мозку, що його вкривала, де спостерігали будову, характерну для менинготеліальної менингіоми з наявністю псамомних структур. У 2 спостереженнях діагностовані гліоми головного та спинного мозку (астроцити фібрилярно-протоплазматичні).

У хворих на НФ2 відзначене досить часте (у 21,6% спостережень) поєднання пухлин центральної нервової системи та пігментації шкіри (веснянки, пігментні плями типу “кави з молоком”). У 25% пацієнтів з центральним нейрофіброматозом знайдені підшкірні пухлини. Під час гістологічного дослідження пухлин у 4 пацієнтів діагностовані підшкірні нейрофіброми, які вважають основною морфологічною формою при нейрофіброматозі. Проте, за центрального типу нейрофіброматозу найчастіше виявляють невриноми (шванноми) черепних (зрозуміло, частіше АН) та спинномозкових нервів.

На відміну від описаних структурних особливостей пухлин при периферичному нейрофіброматозі, при центральній його формі переважають рихле, неупорядковане розташування волокон та помірна щільність клітин в пухлині. Тонкі, ніжні волокна переплітаються одне з одним без ознак певної спрямованості. Компактні фіброзні тяжі поодинокі і невеликі (рис. 1. кольорової вкладки). ІМ Ki-67 становив 2,9%, реакція з білком S-100 інтенсивна (++ та +++), переважало цитоплазматичне нагромадження специфічного антигену (АГ).

При дослідженні фібрилярних аргірофільних структур стінки судин виявлені зміни її будови в підшкірних нейрофібромах та внутрішньочерепних і спинномозкових пухлинах у хворих на НФ2. На фоні описаних особливостей характеру та розташування аргірофільних волокон, виявляли значне патологічне потовщення стінки дрібних судин. При цьому аргірофільні маси напівпрозорі, волокнистість не визначається. Є ознаки периваскулярного набряку. Судини мають вигляд «скляних» трубочок (рис.2 кольорової вкладки). На препаратах, забарвлених гематоксиліном-еозином, стінка таких судин гіалінізована. Гіаліноз судин спостерігають найчастіше в артеріолах, це прояв мезенхімальної білкової дистрофії. Внаслідок деструкції волокнистих структур судин підвищується проникність, виникає плазморагія. Білки плазми адсорбуються на дистрофічно-змінених волокнах, утворюється особлива за біохімічною будовою речовина — гіалін. Він легко проникає крізь пошкоджений пласт ендотелію і просочує субендотеліальний простір, руйнуючи еластичну пластинку, що зумовлює стоншення середнього шару судин. Як наслідок цього, втрата адекватного фізіологічного скорочення та звуження просвіту судин. Системну артеріолопатію спостерігають при деяких захворюваннях з спадковим механізмом реалізації (цукровий діабет, системний червоний вовчак), проте, вона буває й набутою. Механізм цього ускладнення не з'ясований, тому виявлення таких змін у тканині нейрофібром, асоційованих з НФ2, є важливим і потребує додаткових досліджень. Крім того, встановлені кореляційні зв'язки між цими структурними змінами у стінці судин та клінічним перебігом захворювання. Вік хворих, у яких виявлені підшкірні нейрофіброми, не перевищував 27 років. Навіть за таких простих оперативних втручань, як видалення підшкірної нейрофіброми, спостерігали підвищену дифузну кровоточивість їх паренхіми. Стінка судин ущільнена, що зумовлювало її ригідність. На нашу думку, саме ці зміни ангіоструктури є причиною підвищеного ризику виникнення кровотечі у хворих мо-

лодого віку з НФ2, за наявності як підшкірних, так і внутрішньочерепних та спинномозкових пухлин. Цей процес системний, генетично зумовлений, тому ми вважаємо за можливе говорити про певні кореляційні зв'язки будови підшкірних та глибоко розташованих пухлин у хворих на нейрофіброматоз.

Невринома — типова пухлина, яку найчастіше спостерігають при центральному нейрофіброматозі. Спорадична невринома частіше утворюється в корінці присінково-завиткового нерва, а саме у присінковому нерві і локалізується в мосто-мозочковому куті. Частота її виникнення 7–8% серед усіх внутрішньочерепних пухлин [5]. У 1991 р. Національним інститутом здоров'я (США) проведена конференція з розвитку і згоди по АН, одним з рішень було вважати пріоритетною назвою цієї пухлини вестибулярна шваннома. Традиції вживання терміну АН виявилися сильнішими за ці рішення. Проте, як мінімум, сьогодні застосовують паралельно обидва терміни.

Нами невринома виявлена у 58% від усіх морфологічно верифікованих спостережень, зокрема АН — у 76%. Зовнішній вигляд невриноми (не тільки АН) — поодинокий, неправильно округлої або овальної форми, чітко відмежований від навколишніх тканин та структур вузол з сполучнотканинною капсулою. Поверхня пухлини гладенька або пухирчаста. Характер росту пухлини експансивний. Консистенція тканини пухлини еластична, щільно-еластична або щільна. На розрізі тканина пухлини білувата, жовтувата або блідо-сіра. При видаленні АН у хворих на НФ2 консистенція пухлинного вузла переважно була дуже щільною (у 20 спостереженнях), багаточастковою, що зумовлювало певні технічні складності під час її видалення. Пухлина мала підвищену кровоточивість, в ній погано візуалізувався лицевий нерв, що ускладнювало її тотальне видалення без пошкодження нерва. При гістологічному дослідженні в структурі невриноми, незалежно від віку, бі- чи монолатеральності, відзначене співіснування ділянок фасцикулярного та ретикулярного типу. У класичній літературі їх ще називають «тип Антоні -1, тип А» та другий структурний варіант — ретикулярний - «тип Антоні — 2, тип В», що чергуються. Фасцикулярна (пучкова) структура характеризується наявністю подовжених клітин й волокон, які утворюють протоплазматичний синцитій. Ядра різні за розмірами і формою, проте, виражений поліморфізм, як правило, не спостерігають. Переважали інтенсивно рівномірно забарвлені ядра паличкоподібної та овальної форми з заокругленими кінцями. На їх фоні у невеликій кількості розрізняли

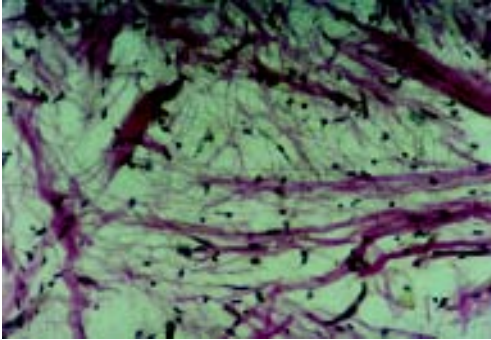


Рис.1 Мікрофото. Підшкірна нейрофіброма. Волокна (ніжні, тонкі) безсистемно переплітаються у різних напрямках, структура окремих компактних нервових пучків не розрізняється. Забарвлення гематоксиліном-еозіном. Зб. $\times 200$

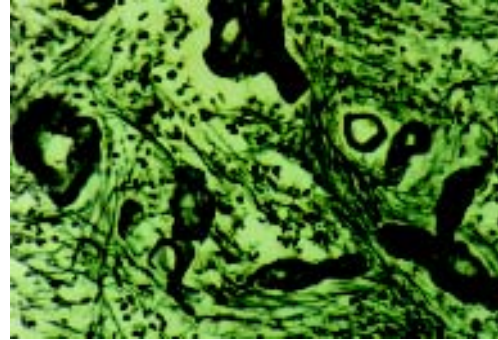


Рис.2. Мікрофото. Підшкірна нейрофіброма. Хаотичне рихле переплетіння аргірофільних волокон пухлини. Потовщення (значне) стінок судин, зменшення їх просвіту. Втрата волокнистості у середньому шарі стінки судин. Судини мають вигляд ригідних “скляних” трубочок. Периваскулярний набряк. Сріблення за Гоморі. Зб. $\times 200$

світліші та більші ядра. Клітини та волокна розташовані переважно паралельно у вигляді пучків, що перетинаються в різних напрямках і формують так звані "палісади" (рис.3 кольорової вкладки).

Паралельно розташовані ядра клітин чергуються з безклітинними зонами волокнистої будови (тільця Верокаї). Іноді спостерігали без'ядерні ділянки з ознаками гіалінозу різного ступеня вираженості. Наявність "палісадів" є важливою діагностичною ознакою невриноми, хоча в окремих спостереженнях такі структури не виявляли.

У невриномі волокна розташовані серед тяжів тіл клітин пухлини. Щільність та товщина їх у різних ділянках різна (див. рис.1,2 кольорової вкладки). В деяких препаратах волокна грубі, чітко імпрегнуються сріблом, подібні до аргірофільних волокон мезенхімального походження; в інших — спостерігають колагенізацію пучків та їх окремих ділянок (часткову або тотальну), ознаки гіалінозу як волокон строми (в тому числі судин), так і паренхіми (див. рис.2 кольорової вкладки). Найімовірніше, що в невриномах співіснують ніжні волокна, які майже не виявляють під час сріблення, та типові аргірофільні чи колагенові волокна. Здатність утворювати аргірофільні волокна характерна для деяких невриноми і нейрофіброми. Здатність шваннівських клітин утворювати ретикулярні волокна доведена експериментальними роботами у культурі тканин [3].

У деяких спостереженнях в АН відзначено своєрідне розташування пучків у вигляді завитків, які іноді віялоподібно розширюються. Такі утворення нагадують концентричні цибулеподібні структури (тільця Льюїса), які вважають колагеновими за походженням (рис.4 кольорової вкладки). Вони подібні до концентричних структур менінгіом. На нашу думку, ці утворення та описані ознаки гіалінової артеріолопатії можуть мати спільне походження і свідчити про дегенеративно-дистрофічні зміни волокон у пухлинах при НФ2.

Це зумовлює необхідність комплексної оцінки всіх особливостей пухлини у кожного хворого і проведення диференційної діагностики. Виявлена волокнисто-пучкова будова з «палісадами» та ділянки ретикулярної структури свідчать на користь невриноми, в той час, як мозаїчне розташування клітин, наявність псамомних тілець характерні для менінгіоми. Гістохімічна специфічна реакція на білок S-100 завжди позитивна в невриномах та нейрофібромах [3] (рис.5 кольорової вкладки). Це дає можливість вірогідно встановити діагноз невриноми і вважати цю реакцію характерною у диференційній діагностиці.

В усіх вивчених нами спостереженнях АН ділянки ретикулярної (тканинний тип А) будови співіснували з ділянками фасцикулярної (тканинний тип Б) будови. У ретикулярних ділянках тканина представлена протоплазматичною сіточкою (ретикулумом) з нещільно розташованими ядрами клітин округлої або округло-овальної (лімфоцитоподібної) форми (рис. 6 кольорової вкладки). Гістоархітектоніка тканини місцями нагадує "бджолині стільники".

Цитоплазма цих клітин оптично порожня внаслідок нагромадження ліпідів, інтенсивність та характер їх розподілу можуть бути різними. Відкладення ліпідів у невриномах надає тканині жовтуватого забарвлення, що може бути допоміжним діагностичним критерієм. Ліпідні включення в невриномах є сумішшю анізотропних (холестеринових) та ізотропних (гліцеринових) ефірів з додаванням фосфатидів та жирних кислот [9]. Деякі автори вважають, що це зумовлене дистрофічно-дегенеративними змінами, проте, переважна більшість з них вважають, що відкладення ліпідів у невриномах є свідченням їх функціональної активності (синтезу мієліну), яка притаманна високо диференційованим, спеціалізованим шваннівським клітинам [5]. Отже, використання нескладної методики забарвлення за методом Горделадзе стане у нагоді під час проведення диференційної діагностики у складних ситуаціях.

Васкуляризація пухлин була переважно помірною. Судини здебільшого правильно сформовані або спрощені за будовою, нерідко з потовщеними, гіалінізованими стінками. Ступінь гіалінозу стінок судин не корелював з віком хворих (тобто, нерівномірні скупчення таких судин виявляли незалежно від віку пацієнтів). Виявлена чітка морфологічна кореляція між підшкірними та внутрішньочерепними пухлинами набуває клінічного значення для вибору в певних ситуаціях адекватної лікувальної тактики. В окремих ділянках визначали стаз і тромбоз (рис.7 кольорової вкладки). Виявляли вогнищеві крововиливи різної давності, у деяких ділянках з масивним відкладанням гемосидерину. Виразеність судинних розладів корелювала з особливостями топографії, порушенням венозного відтоку і зумовлювала ці дисгемічні прояви.

В тканині пухлин активуються не лише шваннівські клітини, а й фібробласти (кількість яких значна), ендотелій судин. Іноді відзначали вогнищеву проліферацію ендотелію судин та фокальний або тотальний гіаліноз їх стінок. В літературі описана синхронність росту фібробластів та судин, що зумовлене гуморальною корелятивною взаємодією клітин сполучної тканини. В експерименті доведено, що фактор рос-

ту фібробластів сироватки посилює ріст судин у тканині та ендотелію в культурі тканин [4]. Під час стимуляції фібробластів периневрію (насамперед, гіпоксичної), новоутворені капіляри (стінка яких спрощена) у тканині пухлини розташовані вздовж волокнистих структур. В подальшому під впливом гемодинамічних сил капіляри набувають вигляду вертикальних петель. Це дає можливість зрозуміти, чому у хворих молодого віку, з ознаками дистрофічних змін у вигляді вогнищового фіброзу і гіалінозу стінок судин строми пухлини на етапах її видалення можливе виникнення значної кровотечі. Така структурна особливість АН, пов'язаних з НФ2, потребує від нейрохірурга підвищеної уваги. Однією з безпосередніх причин смерті хворих з позамозковою субтенторіальною пухлиною, переважно АН, є порушення мозкового кровообігу, зокрема, крововиливи у ложе видаленої пухлини. Коли виникає венозний застій, пухлина набуває ціанотичного або синювато-червоного забарвлення. В ділянках старих крововиливів, що часто спостерігають в тканині АН, визначають бурі плями, що зумовлене нагромадженням зерен гемосидерину в клітинах строми. Іноді такі ділянки значні, їх треба відрізнити від меланоцитарних неврином, що можуть (дуже рідко) утворюватися при нейрофіброматозі. За такої ситуації потрібні особлива увага та ретельне динамічне спостереження. У диференційній діагностиці допоможе методика забарвлення на солі заліза (реакції Квінке та Тірмана-Шмельцера), яка буде позитивною саме при нагромадженні гемосидерину, або гістохімічна реакція експресії меланоцитарного антигену (НМВ-45) [2], яка дозволяє вірогідно відрізнити таку АН від меланоми і запровадити адекватну лікувальну тактику. Крім того, якщо під час комп'ютерної та магніторезонансної томографії тканина пухлини неоднорідна, а при доступі до неї видно, що вузол бурого забарвлення, відзначені особливості можуть бути прогностичними ознаками можливої інтраопераційної кровотечі.

Особливої уваги заслуговують інволюційні (дистрофічно-дегенеративні) зміни, що нерідко спостерігають в АН при НФ2, незважаючи на вік хворих. У тканині пухлини виявляють щільні ділянки фіброзу та гіалінозу (рис. 2, 8 кольорової вкладки). Склероз зумовлений, як правило, посиленням утворенням волокон фібробластами (їх колагенізуюча функція). При хронічному венозному застою, який завжди виникає при стисканні оболонкових вен та порушенні ліквороциркуляції, такий механізм переважає, при цьому основним чинником є хронічна гіпоксія тканини. Таким чином, у хворих на НФ2 в тканині пухлини утворюється

значний фіброз, що створює технічні труднощі під час оперативного втручання. До інших ознак дистрофічних змін в тканині АН належать кістозні порожнини різної величини, заповнені жовтуватою або бурою рідиною.

Поліморфізм та гіперхроматоз ядер спостерігають в невринамах нерідко. Більшість авторів не вважають це критерієм злоякісності. Під час дослідження проліферативної активності АН вона виявилася невисокою, що підтверджує високе диференціювання та повільний темп росту більшості таких пухлин. При дослідженні ІМ Ki-67 у хворих на НФ2 показник в підшкірних нейрофібромах, внутрішньочерепних і спинномозкових невринамах становив у середньому 0,8–2,9%. Частина (близько 40%) АН, асоційованих з НФ2, мали альвеолярну (часточкову) будову, для структури спорадичних неврином це нехарактерно. Це може бути зумовлене тим, що: по-перше, АН при НФ2 походять тільки з однієї з порцій присінково-завиткового нерва, що зумовлює часткову будову цих пухлин; по-друге, активація паренхіми і строми пухлини (периневрію) відбувається одночасно. Ця структурна особливість НФ2-асоційованих нейрофібром, очевидно, маскує хід лицевого нерва, що зумовлює високий ризик його пошкодження під час виконання оперативного втручання. Зокрема, у нашому дослідженні таке пошкодження виникло у 76% спостережень.

Наведені структурні особливості неврином (пучкова, ретикулярна, ксантоматозна, поліморфноклітинна) не є різними гістологічними типами АН, вони характеризують різні ділянки тканини пухлини, які виявляють у різних поєднаннях і співвідношеннях і не є специфічними. Проте, в АН за площею переважають ділянки ретикулярної будови (Антоні-2, тип А), в спинномозкових невринамах — фасцикулярної (Антоні-1, тип Б).

Вірогідні структурні відмінності АН у хворих на НФ2 та з спорадичною однобічною АН не виявлені. Проте, слід відзначити, що у хворих на НФ2, незалежно від віку, спостерігають зміни стінок судин (гіаліноз) та волокон (фіброз, дегенеративні утворення ретикулінових волокон — тільця Льюїса). За наявності спорадичної невриноми такі зміни спостерігають лише у хворих похилого віку, з пухлиною великих розмірів, як вторинні. У деяких хворих виявлено часточкову будову (альвеолярну) невриноми присінково-завиткового нерва, асоційованої з НФ2. Це пояснюється взаємною індукцією та подальшою трансформацією сполучнотканинного (стромального) компоненту пухлини та активацією власних шваннівських клітин (паренхіми). Саме особливості взаємодії клітин у кожного хворого та

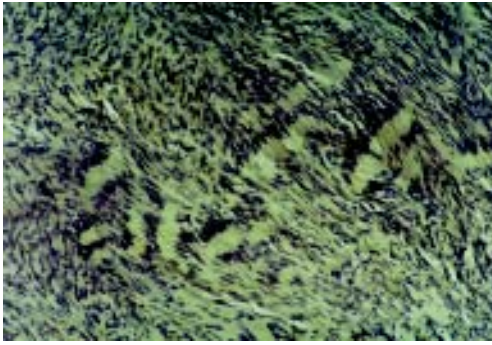


Рис.3. Мікрофото. Невринома. Характерне ритмічне розташування волокнистих та клітинних утворень з формуванням “палісадів”. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. Зб. $\times 125$

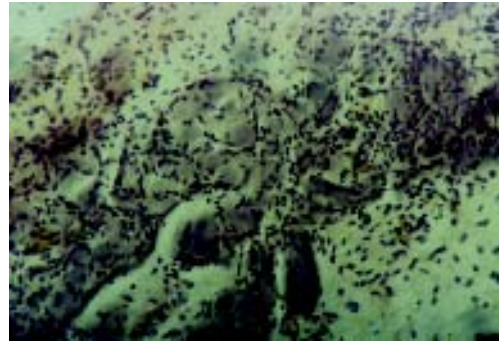


Рис.4. Мікрофото. Невринома. Концентричні “цибулеподібні” структури (тіляця Льюїса). Однорідні безструктурні гомогенні маси, оточені ядрами фібробластів. Вогнищеві крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. Зб. $\times 125$

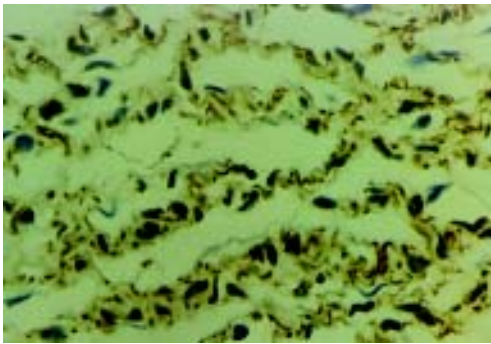


Рис.5. Мікрофото. Невринома. Помірно інтенсивна дифузна (++) експресія нейроспецифічного білка S-100. Переважає цитоплазматичне забарвлення. Лише ядра окремих шваннівських клітин імунопозитивні. Нещільне розташування волокон в тканині пухлини. Експресія білка S-100. Зб. $\times 400$

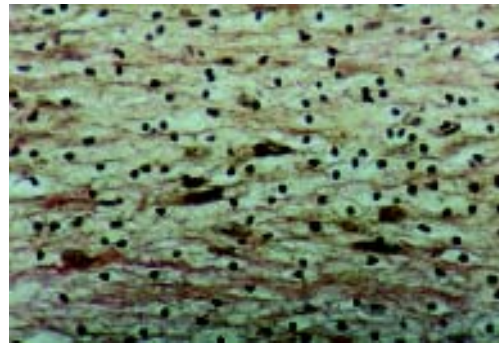


Рис.6. Мікрофото. АН. Ділянка ретикулярної будови. Помірна щільність розташування клітин та волокон. Переважають дрібні лімфоцитоподібні ядра. Помірно виражений поліморфізм клітин. На тлі дрібних гіперхромних ядер контуруються видовжені, овоїдні, великі ядра з рівномірно дифузно розташованим хроматином. Цитоплазма клітин — оптично порожня. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. Зб. $\times 400$

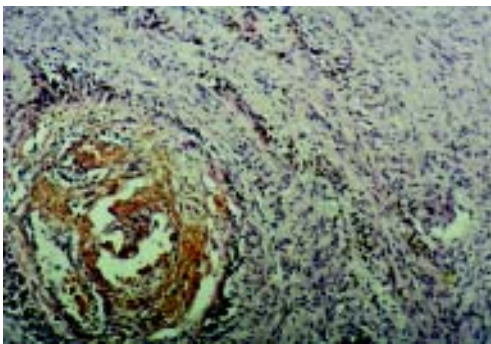


Рис.7. Мікрофото. Невринома. Судинний конгломерат, спрощені за будовою судини співіснують із судинами, стінки яких вогнищеві потовщені. Ознаки стазу і тромбозу. В оточуючій тканині пухлини відкладення гемосидерину. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. Зб. $\times 125$

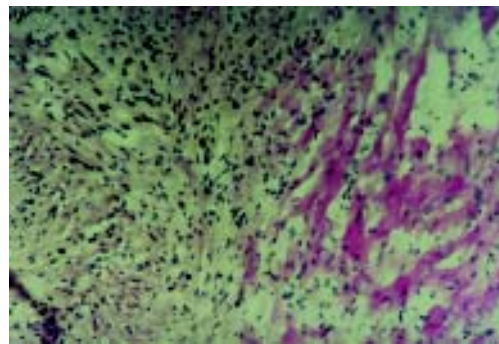


Рис.8. Мікрофото. Невринома. Зміни волокон у вигляді вогнищового фіброзу з фрагментацією окремих пучків. Забарвлення гематоксиліном та еозіном. Зб. $\times 125$

результати дослідження біопсійного матеріалу на певному (статистичне дослідження) етапі розвитку пухлини пояснюють різноманітність її морфологічної будови.

Отже, діагностика невриною, асоційованих з НФ2, навіть з застосуванням імуногістохімії без врахування особливостей клінічних проявів хвороби малоінформативна. Лише майбутні генетичні дослідження дозволять встановити вірогідну належність АН до центрального типу нейрофіброматозу.

При НФ2 менінгіоми переважно численні, виникають у багатьох пацієнтів і, як правило, співіснують з невриномами. Особливостями НФ2-асоційованих менінгіом були: утворення у пацієнтів молодого віку, переважання фібробластичного та ангіоматозного гістологічних варіантів менінгіом, їх типова будова, повільний ріст. В той же час, деякі автори відзначають швидке прогресування (бурхливий ріст) таких пухлин [12]. У нашому дослідженні у 33% спостережень АН утворювалася паралельно з численними (24 — найбільша кількість пухлинних вузлів в одного хворого) внутрішньочерепними менінгіомами. За даними гістологічного дослідження це були змішані форми менінгіоми типової будови з переважанням фібробластичного або ангіоматозного компонентів. Менінгіома фібробластичної (фіброзної) будови представлена клітинами видовженої форми з овальними ядрами. Клітини формують пучки, що переплітаються один з одним в різних напрямках, утворюючи «вихрові потоки». В деяких спостереженнях у різних співвідношеннях і в різному напрямку в одному пухлинному вузлі виявляють щільні фіброзні волокна. Це зумовлює особливості їх хірургічного видалення, такі пухлини надто щільні. Описане переважання ангіоматозного компоненту в менінгіомах у хворих на НФ2 потребує підвищеної уваги нейрохірурга через можливі гемодинамічні ускладнення.

Висновки. 1. У хворих на НФ2 утворюються переважно невриноми, фібробластичні менінгіоми, іноді нейрофіброми.

2. Гістологічна будова АН, що найчастіше спостерігають у хворих на НФ2 — пучкова (Антоні-1, тип А), ретикулярна (Антоні-2, тип В), ксантоматозна, поліморфноклітинна, характеризує не різні гістологічні типи пухлини, а різні ділянки вузла, які поєднуються у певних співвідношеннях.

3. Структурними особливостями невриною у хворих на НФ2 є підвищене фібрилоутворення та дистрофічні зміни волокнистих структур; склероз і гіаліноз стінки судин, багаточасточкова будова, що може зумовлювати певні технічні труднощі під час їх видалення.

4. Низький проліферативний потенціал АН (у середньому 2,8%), встановлений шляхом визначення ІМ Кі-67 (МІВ-1), свідчить про сприятливий перебіг захворювання, тобто про можливість нагляду за хворими і недоцільність застосування активної хірургічної тактики.

5. У диференційній діагностиці АН від інших типів пухлин стануть у нагоді: специфічна реакція на білок S-100, реакції Квінке та Тірмана-Шмельцера, визначення експресії меланочитарного антигену (НМВ-45), сріблення, забарвлення суданом III (метод Гарделадзе).

6. Вірогідна оцінка гістобіологічних особливостей пухлини при НФ2 можлива лише при комплексному клініко-морфологічному співставленні.

Список літератури

1. *Коришунів А.Г., Шиликіна Л.В., Голанов А.В.* Проліферативні маркери в менингиомах: імуногістохімічне дослідження і аналіз прогностичної значимості // *Арх.патології.* — 2002. — №1. — С.29–33.
2. *Пожариский К.М., Леєнман Е.Е.* Значення імуногістохімічних методик для визначення характеру лікування і прогнозу опухольових захворювань // *Арх. патології.* — 2000. — №5. — С. 3–11.
3. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека/* Под ред. С. В. Петрова, Н.Т.Райхлина. — Казань, 2000. — 287 с.
4. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
5. *Хоминский Б.С.* Опухоли нервной системы // *Многомное руководство по патологической анатомии.* — М.: Медгиз, 1962. — Т.2. — 560 с.
6. *Aguilar 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.
7. *Antinheimo J., Haapasalo 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. — N 54. — P. 776–782.
8. *Evans K.G.* Neurofibromatosis type 2: Genetic and clinical features // *Ear, Nose & Throat J.* — 1999. — V.78, N2. — P.97–100.
9. *Pollack J.M., van Noorden S.* Immunocytochemistry. Practical applications in pathology and biology. — Bristol; London; Boston: Wright. PSG, 1983.
10. *Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al.* Alteration in new gene encoding a putative membrane-organizing protein neurofibromatosis type 2 // *Nature.* — 1993. — V.363. — P. 515–521.
11. *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.

12. Russell K.S., Rubinstein L.J. Pathology of Tumours of the Nervous System. — 5th ed. — London: Edward Arnold, 1989. — 180 p.
13. 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 tumor suppressor // Cell. — 1993. — V.72. — P. 1–20.
14. Welling K.B. Clinical manifestations of mutations in the neurofibromatosis type 2 gene in vestibular schwannomas (acoustic neuromas) // Laryngoscope. — 1998. — N 2. — P. 108.

Структурні особливості опухолей у больових с нейрофіброматозом 2-го типу

Цымбалюк В.І., Квасницький Н.В., Малишева Т.А.

В течение 25 лет в клинике наблюдались 37 пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа (НФ2), в т.ч. 17 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 3 до 44 лет, в среднем 23 года. У 80% пациентов диагностированы двусторонние акустические невриномы, у 15% — односторонняя акустическая невринома, у 5% — множественные опухоли головного и спинного мозга. Невринома черепных нервов, кроме преддверно-улиткового нерва, выявлена у 8% пациентов, спинномозговых нервов — у 11%. У 33% больных с НФ2 невринома сочеталась с менингиомами, у 8 из них — менингиомы были множественными. Проведено морфологическое исследование операционного материала. По гистологическому строению преобладали невриномы (в 36 наблюдениях) и менингиомы (16), преимущественно фибробластические (в 10) и смешанной структуры — с фибробластическим и ангиоматозным компонентом (у 4). Нейрофиброма выявлена у 4 больных. Установлены структурные особенности строения невриноме при НФ2: у пациентов молодого возраста — повышенное фибриллообразование, признаки склероза и гиалиноза стенки сосудов, что предопределяет технические трудности при удалении таких опухолей и повышенный риск возникновения интраоперационного кровоте-

чения. Проллиферативный потенциал невриноме у больных с НФ2 низкий, что свидетельствует о возможности динамического наблюдения за пациентами молодого возраста с нейрофиброматозом. Установлены морфологические и пролиферативные коррелятивные связи между подкожными, внутричерепными и спинномозговыми опухолями.

Structural features of tumors in patients with neurofibromatosis type 2

Tsybalyuk V.I., Kvasnitskiy M.V., Malysheva T.A.

Kuring 25 years in the clinic 37 patients with neurofibromatosis type 2 (NF2), including 17 men and 20 women were observed. Average age of patients was 23 years. 80 % of patients had been diagnosed bilateral acoustic neurinoma, for 15 % - unilateral one, at 5 % - multiple tumors of brain and spinal cord. Neurinomas of craniocerebral nerves, except acoustical, were revealed in 8 % of patients, and a neurinomas of spinal nerves - in 11 %. In 33 % of NF2 patients neurinomas were combined with meningiomas, and in 8 — meningiomas were multiple. The surgery material was researched morphologically. In histological structure there were mainly neurinomas (36) and meningiomas (16). Among last — mainly fibroblastic (10) and mixed — fibroplastic and angiomatose components (4). Neurofibromas occurred only in 4 cases. Some structural features of neurinoma's structure at NF2 in young patients were revealed: increased fibril formation, attributes of sclerosis and a hyalinosis of vessel wall that predetermines technical difficulties in removing of such tumors and high risk of intraoperative bleeding. In the investigated cases proliferative potential of neurinomas in NF2 patients is low, that is evidence of an opportunity of dynamic observation of young patients with neurofibromatosis. Some morphological and proliferative correlations between hypodermic tumors with intracranial and spinal tumors were found.

КОМЕНТАР

до статті Цимбалюка В.І., Квасницького М.В., Малишевої Т.А. “Структурні особливості пухлин у хворих на нейрофіброматоз 2-го типу”.

Автори статті обрали об'єктом дослідження один з різновидів нейроектодермальної дисплазії — нейрофіброматоз другого типу (НФ2), зосередивши основну увагу на акустичних невринамах, переважно двобічних. Цю патологію виявляють відносно рідко, вона характеризується виникненням і розвитком різних структурних форм пухлин. Як відзначають автори на початку статті, думки дослідників щодо порівняння проліферативного потенціалу пухлин, асоційованих з НФ2, до таких же спорадичних пухлин різні. Незважаючи на незначну частоту вказаного виду генетично зумовленої патології, ця проблема досить складна, і має як теоретичний, так і чисто практичний інтерес. Перед хірургом завжди виникає питання послідовності видалення та визначення адекватної лікувальної тактики за наявності численних пухлин. Вірогідні особливості структури пухлин при НФ2 на світлооптичному рівні не виявлені, і безумовно, тут було б доцільним поглиблене вивчення ультраструктури і молекулярно-генетичних їх особливостей. Це питання постане перед дослідниками в майбутньому.

Викликає певний подив деяка неузгодженість в статистичному поданні (розподілу) матеріалу (наведені то відсотки, то абсолютні цифри). Некоректним є підрахунок середньої кількості пухлинних вузлів на одного хворого. Краще було б говорити про їх кількість “від... до”. Не зовсім зрозумілий використаний термін “часточковий (альвеолярний) характер невриноме”, який потребує пояснення, детального описання.

Загалом, незважаючи на окремі зауваження, стаття представляє науковий інтерес і стане у нагоді як нейрохірургам, так і фахівцям інших галузей медицини.

Д-р мед. наук професор М.І.Шамаєв
Інститут нейрохірургії
ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України