

DOI 10.36074/logos-31.03.2023.57

## НЕЙРОФІБРОМАТОЗИ: КОМПЛЕКСНИЙ ПОГЛЯД НА ГРУПУ ЗАХВОРЮВАНЬ

ORCID ID: 0009-0003-2898-3520

Товкес Анна Дмитрівна

Здобувач вищої освіти Медичного факультету №1  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:**

ORCID ID: 0000-0002-5475-5252

Панчук О.В.

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

УКРАЇНА

Нейрофіброматози є досить поширеними спадковими аутосомно-домінантними захворюваннями, спільною ознакою яких є утворення в ураженої особи доброякісних (рідше злоякісних) пухлин нервової тканини. До цієї групи захворювань входять головним чином нейрофіброматоз 1 типу (NF-1) та нейрофіброматоз 2 типу (NF-2), а також шванноматоз (SWN), який характеризується виникненням множинних шванном, супроводжуваних сильним больовим синдромом. У 50 % пацієнтів із NF 1 і 2 типів та у 50-80% хворих шванноматозом причинні мутації є спонтанними, в інших випадках вони успадковані від батьків [1].

Найпоширенішим із вищезазначених різновидів є NF-1 типу, який присутній 96% від усіх уражених. Загальні поширеності цих хвороб становлять відповідно для нейрофіброматозу 1 типу 1:3000 осіб; для 2 типу 1:33000 осіб та для шванноматозу 1:60000.[1]

Для кожного з типів нейрофіброматозу виявлено гени, ураження яких спричинює їх маніфестацію. Так, для NF-1 це однойменний ген (NF1), який локалізується на довгому плечі 17-ї хромосоми (локус 17q11.2) і кодує синтез білку нейрофіброміну [2,3].

У свою чергу нейрофіброматоз другого типу спричинений мутацією у гені NF2, локалізованому на довгому плечі 22-ї хромосоми (22q11) і кодує синтез мерліну, який є пухлиносупресорним білком. Для шванноматозу наразі ситуація є менш дослідженою, але відомо що менше ніж 20% людей із цим діагнозом мають ураженого одного з батьків, найчастіше із мутацією в гені SMARCB1 (SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B, Member 1). Він кодує матрикс-асоційований актин-залежний регулятор хроматину (який є пухлинним супресором) і локалізується на довгому плечі 22-ї хромосоми (22q11.23), дуже близько до гену NF2. Також його називають INI1 (integrase interactor 1). Серед мутацій, що виникли «de novo» 10% вражають також вищезазначений ген і 30% вражають ген LZTR-1 (Leucine Zipper Like Transcription Regulator 1) у локусі 22q11.21, інші мутації знаходяться на стадії вивчення [2,4,5].

Усі три типи нейрофіброматозів мають свої характерні клінічні прояви. Зокрема, для нейрофіброматозу 1 типу характерне множинне ураження систем організму, а саме неврологічні, шкірні симптоми, ураження м'яких тканин та дисплазія кісток, порушення здатності до навчання та підвищений ризик

злякисних новоутворень. Основною характерною пухлиною при цьому є нейрофіброма. Тривалість життя таких пацієнтів у середньому на 15 років менша за середню в популяції, в основному за рахунок розвитку в них злякисних новоутворень, інсультів та інфарктів [1,2,3,6].

Нейрофіброматоз 2 типу проявляється перш за все вродженими двосторонніми нейромами слухового нерву (вестибулярні шванноми), а також інші пухлини черепних та спинномозкових нервів, менінгіоми, епендимомми [2,3,6].

Для шванноматозу у свою чергу характерні множинні шванноми, які зазвичай супроводжуються сильним болем. Однак, на відміну від NF-2, при цьому виді нейрофіброматозу не виявляються неврони слухового нерву [4,5].

Найбільш поширеним, як зазначено вище є нейрофіброматоз 1 типу, що дає підстави розглянути його детальніше. Другою його назвою є хвороба Реклінгаузена, на честь вченого який у 1881 році описав її на прикладі декількох кейсів його пацієнтів. Кількість хворих уражених NF-1 у світі наразі близька до 1 млн, причому поширеність коливається в залежності від місцевості та методу дослідження та становить 1:3000 для країн Західної Європи та Америки, 1:7800 для країн постсоціалістичного простору, а в Україні знаходиться на рівні показника 1:5000 (причому загальна кількість хворих досягає 10 тисяч)[1,7,8].

Білок нейрофібрин, синтез якого пошкоджується мутацією в гені NF1 (17q11.2), є пухлинним супресорним білком (e6, e7), який стабілізує протоонкоген Ras у його неактивній формі (e8) і тим самим пригнічує клітинну проліферацію, що є основним механізмом розвитку захворювання [1,3].

Найхарактернішою ознакою є поєднання видимих шкірних уражень та пухлин нервової тканини, оскільки при інших формах нейрофіброматозів зміни шкіри та ненеуральні симптоми виявляються дуже рідко [3].

При наявності NF-1 у пацієнта зазвичай присутні шкірні симптоми (плями кольору «кави з молоком», пахові або пахові веснянки), пухлини нервових оболонок, внутрішньочерепні пухлини, вузлики Ліша (гамартоми райдужки). Можливий також розвиток гліоми зорового нерва, дисплазія клиноподібної кістки, витончення кори довгих кісток. У 70% пацієнтів уражених нейрофіброматозом ці ознаки виявляють ще протягом 1 року життя. Наявність родича першого ступеня з NF1 і хоча б одного з вищезазначених симптомів безсумнівно свідчить на користь цього діагнозу [1,3,9]. Також характерні когнітивні порушення (важкість у навчання, розлади уваги, гіперактивність, а також часто зміни, характерні для аутизму), можливі порушення зору, вроджена глаукома; симптоми множинної дисплазії кісткової тканини, сколіоз, псевдоартрози [1,2,3,7].

Основою діагностики нейрофіброматозу є клінічна оцінка, збір скарг та анамнезу пацієнта. Дітям за відповідними клінічними критеріями проводять також МРТ головного мозку. Для підтвердження діагнозу виконують генетичне тестування, для виявлення ураженого гену NF-1, однак негативний результат не виключає мозаїчну форму захворювання. Також дане обстеження є корисним для визначення генотипу плода, якщо вже відомо що один із батьків є ураженим, у даному випадку проводять амніоцентез чи біопсію ворсин хоріона [2,7].

Ведення пацієнтів є комплексним і включає періодичні медичні огляди кожні 2 роки, спостереження у медичного генетика, невролога, офтальмолога, дерматолога, ортопеда та інших лікарів, залежно від клінічних проявів. Дітям до 3-х років регулярно вимірюють окружність голови, проводять оцінку психомоторного розвитку. При наявності неврологічних симптомів виконують МРТ, ЕЕГ, рентгенографію черепа [7].

Наразі причинне лікування не розроблене, тому основою є симптоматично-орієнтоване лікування, а також хірургічне видалення нейрофібром та хіміо-/радіотерапія злоякісних пухлин. Також зараз активно досліджуються препарати для генної терапії даної патології [3].

Отже, нейрофіброматози є досить вагомою групою генетичних захворювань, які характеризуються системними ураженнями, що потребують планового мультидисциплінарного спостереження. Вони є важливим об'єктом дослідження як на етапі генетичного консультування, так і на подальших етапах ведення пацієнта. Наразі не маючи розробленого генетичного лікування, нейрофіброматози, хоч і є моногенними хворобами, проте потребують комплексного підходу у їх веденні. Основою є раннє виявлення самої хвороби та станів, до яких вона призводить зі своєчасною їх корекцією.

### Список використаних джерел:

- [1] Said Farschtschi et al. (2020). The Neurofibromatoses». DOI: 10.3238/arztbl.2020.0354.
- [2] M. Cristina Victorio. (2021). Neurofibromatosis. Вилучено з <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/neurocutaneous-syndromes/neurofibromatosis>
- [3] Ryota Tamura. (2021). Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. DOI: 10.3390/ijms22115850.
- [4] Dhamija R, Plotkin S, Asthagiri A, et al. (2018). Schwannomatosis. Вилучено з <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487394/?report=classic>
- [5] Nathaniel A. Parker, Ammar Al-Obaidi, Jeremy M. Deutsch. (2020). SMARCB1/INI1-deficient tumors of adulthood. DOI: 10.12688/f1000research.24808.2
- [6] Bruce R.Korf. (2013). Neurofibromatosis. Handbook of Clinical Neurology (333-340). DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00039-7
- [7] Квасницький М.В. & Цимбалюк В.І. (2003). Діагностика та диференційоване лікування нейрофіброматозу 1-го типу. Український медичний часопис. Вилучено з [https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/36/pdf/578\\_ukr.pdf?upload=](https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/36/pdf/578_ukr.pdf?upload=)
- [8] J M S Pearce. (2003). Historical note: Neurofibromatosis. DOI: 10.1136/jnnp.74.3.384.
- [9] Юрій Матвієнко. (2009). Нейрофіброматоз. Український медичний портал «Медицина світу». Вилучено з <http://msvitu.com/archive/2009/august/article-1.php>