**Квасніцький Микола Васильович. Діагностика та диференційоване лікування нейрофіброматозу: дис... д-ра мед. наук: 14.01.05 / АМН України; Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова. - К., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Квасніцький М.В.** “Діагностика та диференційоване лікування нейрофіброматозу”. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.05 – нейрохірургія. Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова АМН України. - Київ, 2004.  У результаті проведеного дослідження 216 хворих на нейрофіброматоз встановлено особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики та лікування НФ1 і НФ2. Проведений комплекс діагностичних досліджень відображає спектр структурно-функціональних розладів при нейрофіброматозі.Отримано нові дані про структурні, імунологічні та генетичні особливості множинних пухлин при нейрофіброматозі, що поглиблює наші теоретичні уявлення про причини та механізми розвитку нейрофіброматозу. Вперше виділена мікс-форма нейрофіброматозу, запропонована робоча класифікація нейрофіброматозу.  Вперше встановлено: структурне різноманіття пухлин та їх особливості, направлений характер імунних зрушень, типи мутацій НФ1 та НФ2 генів; систематизовані клінічні прояви поліморфного, полісистемного ураження, розроблені діагностичні критерії нейрофіброматозу, виявлені особливості перебігу та встановлені прогностичні критерії розвитку пухлин у хворих на нейрофіброматоз.  Удосконалено діагностику, розроблено тактику ведення та показання до хірургічного лікування пухлин нервової системи у хворих на нейрофіброматоз. Тільки наявність пухлин будь-якої локалізації у хворих на нейрофіброматоз не є показанням до їх оперативного лікування. Показаннями до оперативного лікування пухлин у таких хворих є больовий синдром, значний функціональний дефіцит, підозра на малігнізацію пухлини, косметичний дефект. Отримані результати дослідження свідчать, що тактикою вибору ведення хворих на нейрофіброматоз з пухлинами мозку і периферичних нервів є спостереження з періодичною візуалізацією патологічних змін, що дозволяє максимально довго зберігати необхідну якість життя хворим на нейрофіброматоз. | |
| |  | | --- | | 1. У дисертації наведені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми діагностики та лікування множинних пухлин нервової системи у хворих на нейрофіброматоз, що виявляється у встановленні причин і механізмів розвитку нейрофіброматозу, виявленні особливостей клінічних проявів і перебігу, визначенні діагностичних критеріїв, розробленні класифікації нейрофіброматозу, структурно-функціональному обгрунтуванні тактики ведення таких хворих. 2. Характерним проявом нейрофіброматозу є множинність ураження (в тому числі пухлинного) за структурними, функціональними проявами, локалізацією; особливістю полісистемного ураження при нейрофіброматозі є домінування патологічних змін — похідних певного тканинного початку. 3. Нейрофіброматоз 1-го типу та нейрофіброматоз 2-го типу — окремі захворювання із різним генетичним субстратом та клінічними проявами, про що свідчать виявлені різноманітні типи мутацій НФ1 та НФ2 генів: нонсенс-мутації, мутації зсуву рамки зчитування, міссенс-мутації, делеції, інсерції за відсутності чітких кореляцій між типами мутацій генів і відповідними клінічними проявами цих захворювань. 4. Нейрофіброматоз 1-го типу характеризується наявністю пухлин шкіри у вигляді нейрофібром, фібром та плексиформних нейрофібром, а також неврином нервових стовбурів, гліом зорових нервів. Найпоширенішими та характерними для нейрофіброматозу 1-го типу є пухлини шкіри та гліоми зорових нервів. Для розвитку пухлин мозку і периферичних нервів прогностично несприятливими клінічними ознаками є незначна кількість пігментних плям та їх розвиток після 5 років; наявність пухлин шкіри, особливо множинних. 5. Нейрофіброматоз 2-го типу характеризується наявністю множинних пухлин: в першу чергу, патогномонічних двобічних неврином слухових нервів, а також неврином інших черепних та спінальних нервів і менінгіом. Особливостями нейрофіброматозу 2-го типу є рання вікова клінічна маніфестація та наявність більше трьох пухлин у одного хворого; менша клінічна гетерогенність порівняно з нейрофіброматозом 1-го типу. 6. Характерними ознаками при нейрофіброматозі 1-го типу, що виявляються за допомогою нейровізуалізуючих методів, є гліоми зорових нервів та “яскраві об’єкти” (гамартоми), інші ознаки порушення нейрональної міграції та множинні їх комбінації. Характерними ознаками нейрофіброматозу 2-го типу є двобічні невриноми слухових нервів, невриноми інших черепних та спінальних нервів, а також менінгіоми головного мозку, включаючи множинні; різноманітні гетеротопії та аномалії розвитку. При обстеженні пацієнтів із підозрою на нейрофіброматоз магнітно-резонансна томографія є методом вибору у зв’язку із більшою чутливістю у виявленні патогномонічних змін з боку базальних ядер, процесів нейрональної міграції. 7. Вірогідна оцінка гістобіологічних властивостей пухлини при нейро-фіброматозі можлива лише за умови клініко-морфологічного зіставлення. Структурними особливостями неврином у хворих на нейрофіброматоз 2-го типу є підвищення фібрилоутворення, дистрофічні зміни волокнистих структур; склерозована і гіалінізована судинна стінка, багаточасточковість, що може зумовлювати певні технічні труднощі на етапі їх хірургічного видалення. Структурними ознаками злоякісної трансформації пухлин при нейрофіброматозі є виразний клітинний та ядерний поліморфізм, висока мітотична активність з наявністю їх патологічних форм, вогнища некрозу, а також високі рівні проліферації. 8. При нейрофіброматозі розвиваються направлені зміни в клітинному, гуморальному імунітеті та інтерфероновому статусі, які дозволяють спостерігати за такими хворими, а при необхідності - неодноразово їх оперувати. 9. У хворих на нейрофіброматоз 1-го типу з пухлинами нервової системи та хворих на нейрофіброматоз 2-го типу характерними кістковими змінами є помірно виражений остеопороз, сколіози, кіфосколіози, деформації грудної клітки, іноді зміни трубчастих кісток, причому ступінь їх вираженості та частота відносно невеликі і носить компенсований чи субкомпенсований характер. 10. У дорослих хворих на нейрофіброматоз порушення психіки характеризується наявністю психоорганічних, гіпомнестичних та астено-депресивних проявів, які часто комбінуються у дітей, - частіше зустрічається психомоторна розгальмованість, астено-субдепресивний синдром, зниження пізнавальної діяльності, елементи порушення мови, читання та письма, соціальна дезадаптація, нерідко нездатність до навчання у вигляді обмеження, пов’язаного тільки з навчанням (в читанні, письмі, рахуванні), або обмеження, пов’язаного з розладами дрібних рухів, координації, локомоторної неузгодженості. 11. Гістобіологічні особливості пухлин та характер імунних зрушень при нейрофіброматозі, особливості його клінічних проявів та перебігу дають вагому підставу для клінічного спостереження за такими пацієнтами, не вдаючись до тактики активних хірургічних дій, якщо це не входить у протиріччя із клінічними проявами. Методом вибору тактики ведення хворих на нейрофіброматоз є динамічне клінічне спостереження з обов’язковим періодичним використанням візуалізуючих обстежень пухлин мозку. 12. Показаннями до оперативного втручання у хворих на нейрофіброматоз 1-го типу (за порядком значущості) є: больовий синдром, значний функціональний дефіцит, підозра на процес злоякісного переродження пухлини та косметичний дефект; а при оптичних гліомах - різке погіршення зору та значний і швидкий ріст пухлин; одна наявність пухлин будь-якої локалізації у хворих на нейрофіброматоз не є показанням до оперативного втручання. 13. Двобічні пухлини слухових нервів невеликі за розмірами необхідно спостерігати, показанням до оперативного втручання є великі пухлини, що викликають компресію стовбурових структур із відповідною клінічною маніфестацією. Особливості лікування хворих при двобічних невриномах полягають у тактиці ведення, а у випадку операції — у виборі сторони оперативного втручання, і тільки після цих рішень з урахуванням розмірів пухлини, функціональних розладів, розташування пухлини і напряму переважного її росту, робиться вибір адекватного хірургічного доступу у ділянці мосто-мозочкового кута. Оптимальними доступами хірургічного лікування для збереження слуху є підпотиличний та середньоямковий підходи. 14. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму, що включає мультидисциплінарний клінічний огляд, функціональну діагностику, візуалізацію змін з боку нервової системи та проведення системного структурного кореляційного аналізу шляхом дослідження підшкірних пухлин, дозволяє визначити характер і поширеність пухлинного процесу, виробити показання до оперативного лікування, забезпечує ефективність лікування, підвищує якість життя хворих на нейрофіброматоз. | |