



УДК 616-006.38.03.-616-006.385

Х.А. Мустафин, К.Е. Епенов, Н.А. Рыскельдиев, А.Е. Молдабеков, Б.Б. Жетписбаев, А.М. Садыков,
Д.К. Жамолдин, Д.Б. Бердибаева

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛИ В БОКОВОЙ ПОВЕРХНОСТИ ШЕИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ В ЗАДНЮЮ ЧЕРЕПНЮЮ ЯМКУ С КОМПРЕССИЕЙ СТВОЛА И ПРАВОЙ ГЕМИСФЕРЫ МОЗЖЕЧКА

В статье представлен случай развития заболевания, указаны особенности диагностики заболевания в раннем периоде его развития, мультдисциплинарный подход. Это значит, что к лечению пациентов с нейрофиброматозом I и II типа врач нейрохирург должен подходить индивидуально, учитывать способность данной опухоли распространяться на 2 и более анатомические структуры головного мозга. Команда, состоящая из специалистов различного профиля: оториноларинголога, сосудистого хирурга, должна стремиться к радикальности удаления опухоли, отсутствию неврологического дефицита и сохранению качества жизни пациента.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, шваннома, нейрофиброма.

Введение.

По данным различных авторов заболеваемость нейрофиброматозом (далее - НФ) II типа в настоящее время составляет около 1 на 60 000, при этом большую роль в играет ранняя диагностика и лечение для увеличения степени выживаемости пациентов [1, 2].

НФ I и НФ II признаны генетическими заболеваниями, связанными с генами хромосомы 17 и 22. Это определение было официально принято National Institutes of Health в 1987 году в США. Большой вклад в изучение данной патологии внес А. Seizinger, который впервые указал на потерю гетерозиготности хромосомы 22 с потерей ДНК-маркеров в опухолях у пациента с НФ II.

Было доказано, что в молодом возрасте (<18 лет) лица, у которых обнаружена менингиома или вестибулярная шваннома, имеют 20% и 10% вероятность развития НФ II. Однако, у молодых людей старше 20-летнего возраста этот показатель резко снижается, а частота заболевания НФ II становится очень маловероятным у людей старше 30-летнего возраста [2, 3]. Дифференциальную диагностику НФ II проводят в основном с шванноматозом и различными множественными интракраниальными шванномами. НФ II является ауто-

сомно-доминантным заболеванием, а в 50% случаев существует риск передачи от заболевшего своему потомству. Поскольку обнаружение опухоли на ранней стадии является залогом успеха в лечении НФ II, то генетическое тестирование задолго до появления симптомов заболевания является эффективным инструментом контроля за НФ II. Если у обследуемого идентифицируется мутация гена, обследованию должны подвергаться все остальные члены семьи. Из-за серьезности заболевания НФ II, его дородовая диагностика в последнее время становится очень актуальным. При болезни НФ II часто встречаются тригеминальные шванномы, но они часто протекают бессимптомно [3]. Все дети пациентов с НФ II должны быть вовлечены в скрининг и полностью обследованы в качестве группы с высоким 50% риском развития НФ II, а скрининг на НФ II уже можно начинать с рождения ребенка. По общемировым стандартам, скрининг у детей на вестибулярные шванномы (далее – ВШ) необходимо начинать только с 10-летнего возраста, потому что опухоли до достижения этого возраста редко дают какую-либо очаговую симптоматику. Регулярные аудиологические тесты являются дополнением к методам нейровизуализации. Проведение скри-



нинга, магнитно-резонансная томография (далее - МРТ) каждые два года для тех, кто младше 20 лет и каждые 3-5 лет для тех возрастов, кто старше 20 лет должно быть обязательной процедурой. Если у обследуемого была обнаружена опухоль, то МРТ скрининг должен проводиться хотя бы 1 раз в год. Спинномозговые опухоли наблюдаются у 60-80% пациентов с НФ II на МРТ, только 25-30% пациентов со спинальными опухолями требуют операции, поэтому полное ежегодное неврологическое обследование является необходимым. Все пациенты с опухолями головного мозга или шейного отдела позвоночника и мягких тканей должны быть обследованы на НФ II.

Нейрофиброматоз I типа, особенно его тяжелая форма, проявляется в более раннем возрасте. Для него характерно появление пятен на коже, имеющих светло-коричневый цвет («кофе с молоком»). Однако при наличии у ребенка 5 и более пятен диаметром более 5 мм, необходимо провести углубленную диагностику, чтобы исключить или подтвердить нейрофиброматоз. Диагноз нейрофиброматоза I типа ставится при наличии как минимум двух проявлений из перечисленных ниже: Пятна цвета «кофе с молоком» определенного размера и количества, локализирующиеся в специфических областях; Две и более нейрофибромы — это кожные новообразования, размером и формой напоминающие горошину; узелки Лиша; глиома зрительного нерва; специфические аномалии костей; наличие в семье пациента случаев нейрофиброматоза I типа; гиперпигментация в подмышечной или паховой области (табл. 1).

Отличительной чертой НФII является развитие двусторонних ВШ. ВШ в большинстве случаев проявляются потерей слуха, тиннитусом или дисбалансом или сочетанием этих трех ведущих сим-

птомов. Другим проявлением этого заболевания является наличие шванном других черепных, спинальных и периферических нервов; менингиом как внутричерепных (включая менингиомы зрительного нерва), так и менингиом спинного мозга; злокачественных новообразований (эпендимомы и глиомы).

В некоторых случаях НФ II с более тяжелым течением болезни в раннем детстве поражения опухолью VIII пар черепно-мозговых нервов (далее – ЧМН) не происходит. Таким образом НФ I у детей отличается от НФ II у детей, у которых ВШ составляет всего 15-30% от общего количества опухолей в организме. Наблюдается также тенденция к мононейропатии, чаще всего поражая лицевой нерв, вызывающий паралич Белла. В зрелом возрасте НФ II характеризуется более генерализованной симптоматикой, тяжелой полинейропатией примерно у 3-5% пациентов. Прогрессирование процесса приводит часто к тяжелым двигательным нарушениям и даже к смерти.

У большинства пациентов с НФ II имеет место потеря слуха и шум в ушах, которые обычно являются односторонними. Другие опухоли, которые встречаются при НФ II, это: шванномы спинальных и периферических нервов; менингиомы как внутричерепные (включая менингиомы зрительного нерва), так и спинальные, так и некоторые злокачественные новообразования центральной нервной системы (эпендимомы). Такие офтальмологические симптомы как снижение остроты зрения и/или наличие катаракты также важны для диагностики заболевания. Около 70% пациентов с НФ II имеют опухоли кожи (внутрикожные бляшкообразные поражения или более глубокие подкожные опухоли) [3-8].

Таблица 1

Диагностические критерии для НФ2 (критерии NIH – National Institutes of Health) [2]

Основные критерии	Дополнительные критерии
1. Двусторонние вестибулярные шванномы (ВШ)	1. Односторонние ВШ + любые два из: менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома
2. Наследственная (семейная) предрасположенность НФ II + односторонние ВШ или	2. Множественная менингиома (два или более) плюс односторонняя ВШ или любые две из следующих: глиома, нейрофиброма, шваннома и катаракта
Любые две из: менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома	

В данной статье мы хотим показать эффективность мультидисциплинарной команды состоящей из команды нейрохирурга и оториноларинголога для хирургического лечения такой редкой, но тяжелой патологии ЦНС, как НФ II типа гигантских размеров. Благодаря совместной работе специалистов, была достигнута радикальность удаления опухоли без неврологического дефицита после операции, улучшено качество жизни пациента.

Материалы и методы.

Пациент - молодой мужчина У. 34 года. Диагноз: Нейрофиброматоз I типа. Гигантское многоузловое злокачественное новообразование мосто-мозжечкового угла справа, верхней шейной и заушной области с деструкцией затылочной кости и твердой мозговой оболочки, продолженный рост. Состояние после хирургической операции с биопсией тканей шейного отдела от 2009 г. и удаления образования в шейной области справа от 2021 г. (рис. 1).



Рисунок 1 – Объемное образование в 3-х ракурсах (опухоль в правой шейно-затылочной области, узелки нейрофиброматоза по всему телу). А – вид спереди. Б – вид сзади. В – вид сбоку

Болеет с детства. Ранее был оперирован в 2009 году - "Иссечение нейрофиброматозной опухоли околоушной области справа". В 25.05.2021 году была произведена вторая операция, удалена опухоль шеи справа с пластикой местными тканями, в 2022 году произведена операция-коррекция ушной раковины. Пациент поступил в Национальный центр нейрохирургии с жалобами на наличие образования в области шеи справа (в динамике с увеличением), нарушение глотания, изменение тембра голоса, кашель, шаткость походки, головные боли, болезненность при пальпации, периодически появляющаяся тошнота, снижение слуха справа, общую слабость (рис. 2).

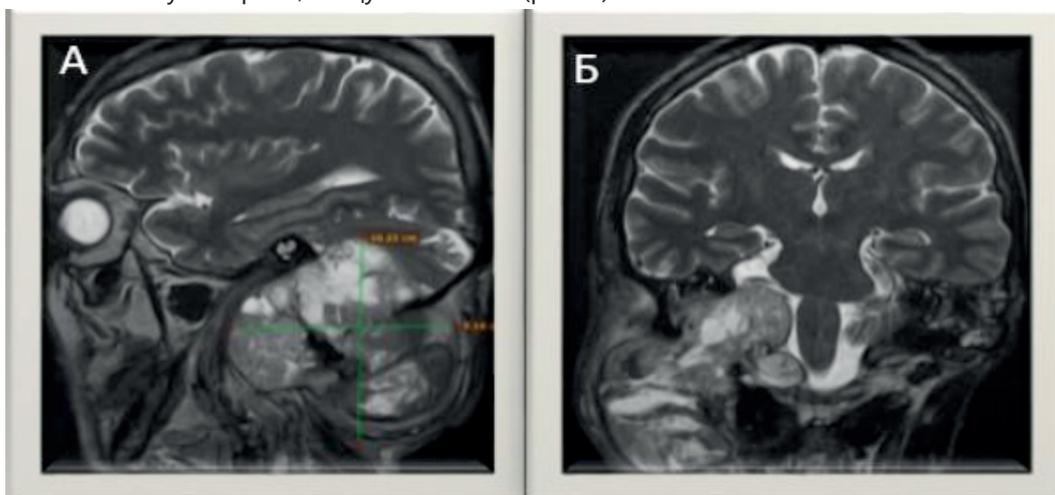


Рисунок 2 – МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием перед операцией (опухоль с размером 11,0 см * 9,3 см прорастает и сдавливает ствол головного мозга. А – сагитальный срез, Б – фронтальный срез

В нашей клинике пациенту проведено оперативное лечение: Микрохирургическое удаление гигантского многоузлового новообразования мостомозжечкового угла справа, верхней шейной и заушной области с распространением через каменисто-затылочную щель с деструкцией затылочной кости и твердой мозговой оболочки

с применением интраоперационного нейромониторинга, где принимали участие нейрохирург, оториноларинголог и нейрофизиолог. Опухоль удалена тотально. Послеоперационный период протекал без особенностей, в динамике с уменьшением клиничко-неврологического состояния пациента (рис. 3, 4).

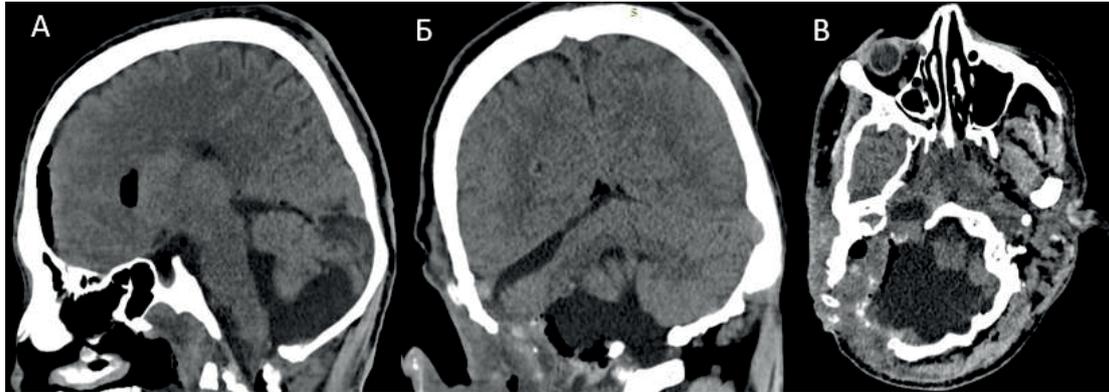


Рисунок 3 – КТ головного мозга в 3-х проекциях на следующий день после операции. А – сагитальный, Б – фронтальный, В – аксиальный. Опухоль удалена тотально

Результаты.

Гистологическое исследование образца опухоли - патоморфологическая картина и иммунофенотип соответствуют злокачественной опухоли

оболочек периферического нерва, high grade (в предыдущих классификациях как - злокачественная шваннома), ICD-O code (далее - код заболевания по международной классификации онкологических заболеваний) - 9540/3.



Рисунок 4 – Макропрепарат после удаления опухоли

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, фрагменты опухолевой ткани. Патоморфологическое исследование проводилось при помощи микроскопа OLYMPUS, при увеличении 100, 200, 400. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной схеме, при помощи автоматического иммуностейнера Ventana BenchMark XT, с использованием антител RTU к S100, SOX10,

CD34, STAT6, Ki67. Фрагменты опухолевой ткани имели неоднородную структуру, на большом протяжении были построены из разрастаний пучковых структур, идущих в различном направлении, состоящими из округлых, вытянутых и веретеновидных клеток типа невролеммоцитов (рис. 5). Встречаются гиперклеточные участки опухоли, представленные из плотных разрастаний клеток (рис. 6). Ядра в клетках полиморфные, гиперхром-



ные, с многочисленными фигурами митоза, в том числе патологическими (не менее 3-5 фигур митоза в 1 поле зрения). Видны участки опухоли, построенные из более крупных клеток, схожими с эпителиоподобными клетками, с гиперхромными ядрами и пышной светлой, часто эозинофильной цитоплазмой. Клетки формируют структуры, напоминающие собой glandулярные структуры. Определяются поля клеток, представленные из клеток с выраженным ядерным полиморфизмом, зачастую образующие периваскулярные «муфты». Строма образования развита неравномерно с очагами миксоматоза и гиалиноза. Встречаются множественные некрозы, иногда с псевдопалисадами (рис. 7). Дифференциальный диагноз проводился с солитарной фиброзной опухолью / гемангиоперицитомой. Негативная реакция клеток опухоли на CD34 (CD34 — мембранный белок, молекула межклеточной адгезии (сцепления между клетками), играющая роль на ранних этапах кроветворения) и STAT 6 (это человеческий ген, белок, кодируемый этим геном) позволили исключить данный вид опухоли.

Таким образом, патоморфологическая картина и иммунофенотип наиболее соответствуют злокачественной опухоли оболочек периферического нерва, high grade (в предыдущих классификациях как - злокачественная шваннома), ICD-O code 9540/3.

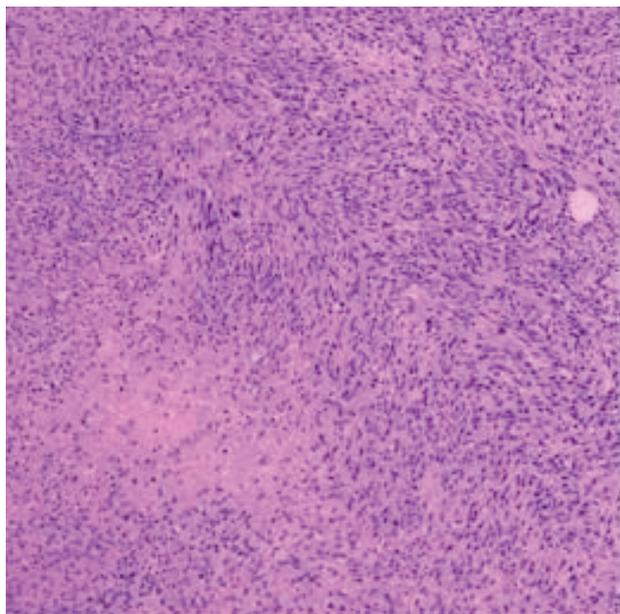


Рисунок 5 – X 100. Окраска гематоксилином и эозином. Разрастание пучковых структур

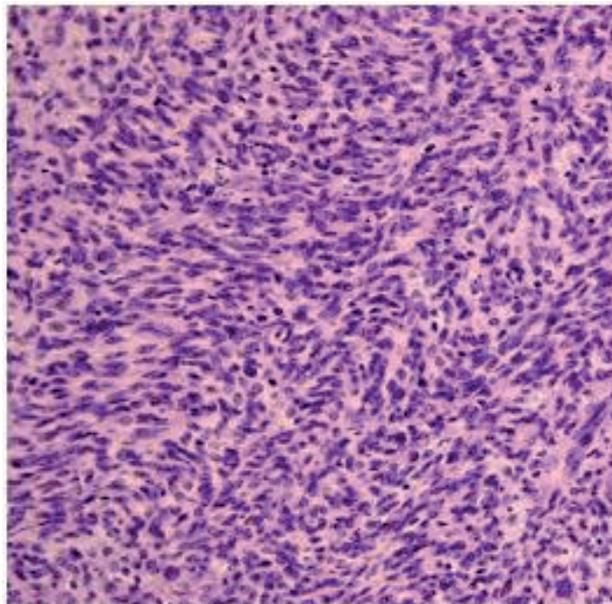


Рисунок 6 – X 200. Окраска гематоксилином и эозином. Гиперклеточные участки опухоли

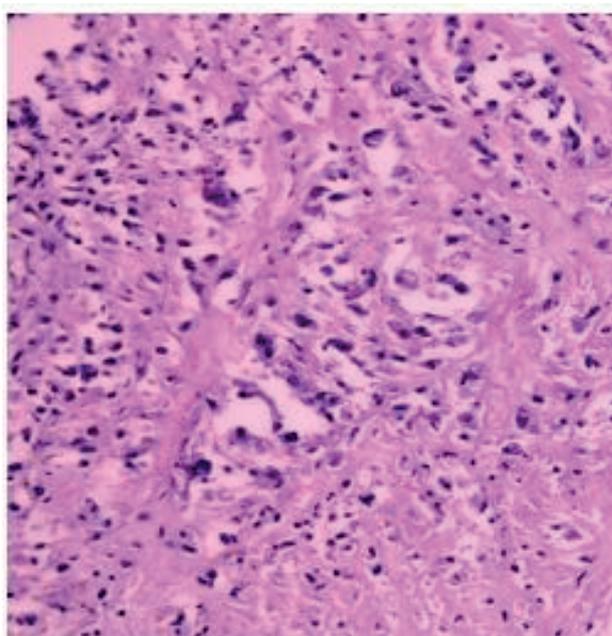


Рисунок 7 – X 200. Окраска гематоксилином и эозином. Структуры, напоминающие собой glandулярные структуры

Обсуждение.

Основным направлением лечения НФ II является хирургическое удаление опухоли. Лучевая терапия также применяется при малигнизации заболевания [9]. Оба метода лечения НФ II: микрохирургическое удаление и лучевая терапия до-



полняют друг друга. Удалить гигантские опухоли при НФ II намного сложнее, чем удалить одиночные, односторонние опухоли, поскольку гигантские и большие опухоли при НФ II часто мультифокальные, появляются «как гроздь винограда», плотно обхватывают и обрастают соседние анатомические структуры: магистральные сосуды, черепные нервы. Это увеличивает риск повреждения данных структур: артерий и вен, черепных нервов бульбарной группы, слухового и лицевого нерва, а потеря функции данных нервов является одной из самых нежелательных осложнений, хотя это осложнение сейчас встречается гораздо реже. В тех случаях, когда операция не может быть выполнена в силу определенных обстоятельств, лучевая терапия становится незаменимым, эффективным методом лечения НФ II. К сожалению, иногда пациенты с НФ II становятся инвалидами, а некоторые пациенты с многоопухолевым заболеванием умирают в двадцати- или тридцатилетнем возрасте. Таким образом, самой главной целью лечения пациентов с НФ II является удаление опухоли с сохранением функций, вовлеченных в патологический процесс черепно-мозговых нервов, и поддержание «качества жизни». Бывают ситуации, когда опухоль удалить не представляется возможным в силу определенных обстоятельств, поэтому необходимо серьезно взвесить преимущества и недостатки хирургии и лучевой терапии, а также учесть все риски и осложнения

операции. Хирургическое лечение данного заболевания является золотым стандартом, а лучевая терапия является альтернативой и незаменимым инструментом при лечении опухолей небольших размеров, кроме того, он минимизирует риск повреждения черепно-мозговых нервов и развития таких постоперационных осложнений как, например, бульбарный синдром, включая снижение кашлевого рефлекса и расстройства глотания [3-6].

Заключение.

К лечению пациентов с таким сложным заболеванием как нейрофиброматоз I и II типа врач нейрохирург должен подходить индивидуально, учитывать способность данной опухоли распространяться на 2 и более анатомических структуры головного мозга. Необходимо создавать команду, состоящую из специалистов различного профиля: нейрохирурга, оториноларинголога, сосудистого хирурга, онколога, пластического хирурга (для реконструкции дефектов послеоперационной раны). Также обязательным инструментом или опцией должно быть использование интраоперационного нейромониторинга черепных нервов, это необходимо для сохранения анатомической и функциональной целостности черепных нервов и предотвращения бульбарного синдрома и других неврологических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыскельдиев Н.А., Мустафин. Х.А. Вестибулярные шванномы. Клиника, диагностика, лечение. Монография: Астана, 2018. стр. 151-154. [Ryskeldiev N.A., Mustafin. Kh.A. Vestibulyarnye shvannomy. Klinika, diagnostika, lechenie. Monografiya (Vestibular schwannomas. Clinic, diagnostics, treatment. Monograph): Astana, 2018. P. 151-154. In Russ.].
2. Gareth D., Evans R. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. // *Orphanet J Rare Dis.* - 2009 Jun 19.-4.-16. doi: 10.1186/1750-1172-4-16.
3. Aboukais R., Bonne N.X., Baroncini M., Zairi F., Schapira S., Vincent C., Lejeune J.P. Management of multiple tumors in neurofibromatosis type 2 patients // *Neurochirurgie.* - 2018 Nov. - 64(5). - P. 364-369. PMID: 26071178. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.11.012.
4. Elmaci I., Altinoz M.A. Recrudescence of herpes virus infections following resection of schwannomas. An antiviral role of merlin? // *Medical hypotheses.* - 2017 May. - 102. - P. 128-129. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.024>.
5. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены NF1/нейрофибромин и NF2/мерлин - гены нейрофиброматоза // ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 2022. 3.9. [Копнин В.П.: Geny-supressory opukholey i mutatory NF1/neyrofibromin i NF2/merlin - geny neyrofibromatoza // FGBU «NMITS onkologii im. N.N. Blokhina» Minzdrava Rossii, g. Moskva, 2022. 3.9. in Russ.]
6. Halliday J., Rutherford S.A., McCabe M.G., Evans D.G. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma // *Expert review of*

neurotherapeutics. – 2018 Jan. – 18(1). – P. 29-39. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1399795>.

7. Васильев С.А., Зуев А.А., Песня-Прасолов С.Б., Вяткин А.А. Нейрохирургические аспекты нейрофиброматоза II типа // Ж.Нейрохирургия. – 2008. - №1. - С. 58-61. [Vasil'yev S.A., Zuyev A.A., Pesnya-Prasolov S.B., Vyatkin A.A. Neyrokhirurgicheskiy aspekt neurofibromatoza II tipa // Zh. Neyrokhirurgiya. – 2008. - №1. – S. 58-61. In Russ.].
8. Seizinger B.R., Martuza R.L., Gusella J.F. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma // Nature. – 1986. – 322. – P. 644-647.
9. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена) // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – 44(3). – С. 91-95. [Shnyder N.A., Gorelov A.Ya. Neurofibromatoz pervogo tipa (bolezn' Rekl'ingkhauzena) // Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. – 2007. – 44(3). – 91-95. In Russ.].

Х.А. Мустафин, К.Е. Епенов, Н.А. Рыскельдиев, А.Е. Молдабеков, Б.Б. Жетписбаев, А.М. Садыков, Д.К. Жамолдин, Д.Б. Бердибаева

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

МОЙЫННЫҢ БҮЙІР БЕТІНДЕГІ АЛЫП ІСІГІ, ОНЫҢ ОҢ ЖАҚ ИНТРАКРАНИАЛЬДЫ МИШЫҚТЫҢ ГЕМИСФЕРАСЫ МЕН МИ БАҒАНЫНА КАРАЙ ҚЫСЫП ТАРАЛУЫ: ТӘЖІРИБЕДЕН АЛЫНҒАН ЖАҒДАЙ

Мақалада аурудың даму жағдайы, оның дамуының ерте кезеңіндегі ауруды диагностикалау ерекшеліктері және көпсалалы емдеу әдісі көрсетілген. I және II типті нейрофиброматозбен ауыратын науқастарды емдеу үшін нейрохирург дәрігер арнайы дайындықпен қарау керек, бұл ісік мидың 2 және одан да көп анатомиялық құрылымдарына таралып өсуін ескеруі керек дегенді білдіреді. Әр түрлі профильдегі мамандардан тұратын топ: оториноларинголог, ангиохирург ісікті жоюдың радикалдылығына, неврологиялық тапшылықтың болмауына және науқастың өмір сүру сапасын сақтауға тырысуы керек.

Негізгі сөздер: нейрофиброматоз, шваннома, нейрофиброма.

K.A Mustafin, K.Y. Yepenov, N.A. Ryskeldiev, A.E. Moldabekov, B.B. Zhetpisbayev, A.M. Sadykov, D.K. Jamoldin, D.T. Berdibayeva

National Center for Neurosurgery, Astana, Republic of Kazakhstan

A CASE OF A GIGANTIC TUMOR IN THE LATERAL SURFACE OF THE NECK WITH INTRACRANIAL SPREAD TO THE POSTERIOR CRANIAL FOSSA, CAUSING COMPRESSION OF THE BRAINSTEM AND THE RIGHT HEMISPHERE OF THE CEREBELLUM

The article presents a case of disease development, highlighting the specifics of early-stage diagnosis and the multidisciplinary approach required. This means that the treatment of patients with neurofibromatosis types I and II requires a neurosurgeon to adopt an individualized approach, taking into account the tumor's potential to spread to two or more anatomical structures of the brain. A team of specialists from various fields such as an otolaryngologist and vascular surgeon should aim for radical tumor removal, the prevention of neurological deficits, and the preservation of the patient's quality of life.

Keywords: neurofibromatosis, schwannoma, neurofibroma.