



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205

УДК 616.833-006.38.03

EDN: HJYYBD

**Р.Н. Мустафин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical Characteristics of Neurofibromatosis Type 1 in the Republic of Bashkortostan

Резюме

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — это наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3164 населения в мире. Болезнь характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями в виде множественных кожных и подкожных опухолей, плексиформных нейрофибром, скелетных аномалий, когнитивных расстройств и различных осложнений. **Цель исследования.** Определение частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и ее динамики, клинических особенностей НФ1 для совершенствования организационных и лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пациентам с НФ1. **Материал и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных НФ1 в Республике Башкортостан и сравнительный анализ с данными за 2009 и 2021 годы. **Результаты.** В Республике Башкортостан зарегистрировано 544 больных НФ1 из 433 семей в возрасте от 1 до 85 лет (средний возраст 30 лет и 7 месяцев), частота встречаемости составила 1:7407 человек. Характерные для НФ1 пигментные пятна определены у всех пациентов, кожные и подкожные нейрофибромы у 58 %, плексиформные нейрофибромы — у 7 %, сколиоз — у 17,4 %. Трудности в обучении выявлены у 14 %, эпилепсия — у 3,7 %, гидроцефалия — у 4 %, глиомы зрительных нервов — у 6 %, опухоли головного мозга — у 4 % больных. **Обсуждение.** Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан с мировыми данными показал достоверно более редкое выявление нейрофибром, узелков Лиша, глиом зрительных нервов, нарушений интеллекта и психологических расстройств. Количество пациентов с НФ1 в республике увеличилось в 2,3 раза за 15 лет и на 35 % за последние 3 года. Более того, 4 больных с плексиформными нейрофибромами получают ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы, показавший свою эффективность. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о повышении количества зарегистрированных случаев НФ1 за последние годы и необходимости мультидисциплинарного подхода в исследовании пациентов в связи с достоверно низкой частотой регистрации характерных симптомов болезни.

Ключевые слова: ген *NF1*, диагностика, лечение, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, опухоли, частота встречаемости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Все пациенты подписывали информационное согласие. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета (протокол № 5 от 7 декабря 2009 года)

Статья получена 29.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 06.02.2025 г.

Принята к публикации 13.03.2025 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 199-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD

Abstract

Relevance. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome occurring with a frequency of 1:3164 of the world's population. The disease is characterized by severe clinical manifestations such as multiple cutaneous and subcutaneous tumors, plexiform neurofibromas, skeletal abnormalities, cognitive disorders and various complications. **The aim of the study.** To determine the frequency of NF1 in the Republic of Bashkortostan and its dynamics, clinical features of NF1 to improve organizational and therapeutic and diagnostic approaches in providing medical care to patients with NF1.

Material and methods. A clinical and epidemiological study of NF1 patients in the Republic of Bashkortostan and a comparative analysis with data for 2009 and 2021 were conducted. **Results.** In the Republic of Bashkortostan, 544 patients with NF1 from 433 families aged 1 to 85 years (average age 30 years and 7 months) were registered, the incidence rate is 1:7407 people. Pigment spots were identified in all patients, cutaneous and subcutaneous neurofibromas in 58 %, plexiform neurofibromas in 7 %, scoliosis in 17.4 %. Learning difficulties were identified in 14 %, epilepsy in 3.7 %, hydrocephalus in 4 %, optic nerve gliomas in 6 %, and brain tumors in 4 % of NF1 patients from the republic. **Discussion.** A comparative analysis of the characteristics of NF1 in patients from the Republic of Bashkortostan with global data showed a significantly rarer detection of neurofibromas, Lisch nodules, optic nerve gliomas, intellectual disabilities and psychological disorders. The number of patients with NF1 in the republic has increased by 2.3 times in 15 years and by 35 % in the last 3 years. Moreover, 4 patients with plexiform neurofibromas are receiving a mitogen-activated protein kinase inhibitor, which has proven its effectiveness. **Conclusion.** The obtained results indicate an increase in the number of registered cases of NF1 in recent years, but the need for a multidisciplinary approach in the study of patients due to the reliably low frequency of registration of characteristic symptoms of the disease.

Keywords: *NF1 gene, diagnosis, treatment, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, tumors, incidence.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

All patients signed an informed consent. The study protocol was approved at a meeting of the Local Ethics Committee (protocol No. 5 dated December 7, 2009)

Article received on 29.11.2024

Reviewer approved 06.02.2025

Accepted for publication on 13.03.2025

For citation: Mustafin R.N. Clinical Characteristics of Neurofibromatosis Type 1 in the Republic of Bashkortostan. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 199-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD

ГТФ — гуанозинтрифосфат, НФ1 — нейрофиброматоз 1-го типа, РБ — Республика Башкортостан, CALM — café-au-lait macules, GCP — Good Clinical Practice, GRD — GAP-related domain, MPNST — malignant peripheral nerves sheath tumor, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, NIH — National Institutes of Health. RB — the Republic of Bashkortostan

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — один из наиболее распространенных наследственных опухолевых синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся в мире в среднем с частотой 1 на 3164 населения (варьирует в разных странах от 1:2132 до 1:4712) [1]. Болезнь обусловлена гетерозиготными мутациями в гене-супрессоре опухолей *NF1*, который кодирует нейрофибромин, ГТФ (гуанозинтрифосфат) аз-активирующий белок, состоящий из 2818 аминокислот и содержащий домен, негативно регулирующий активность протоонкогенов Ras, названный GRD (GAP-related domain) [2]. Около половины случаев НФ1 являются спорадическими вследствие вновь возникших мутаций в половых клетках родителей (80 % — в сперматозоидах) [3].

НФ1 проявляется развитием характерных пигментных пятен цвета кофе-с-молоком (CALM — café-au-lait macules) диаметром более 5 мм в допубертате и более 15 мм в постпубертате — 99 %) или веснушек в паховой и подмышечной областях, гамартом радужной оболочки глаз (узелков Лиша), кожных и подкожных нейрофибром, глиом зрительных нервов и плексиформных нейрофибром, а также типичных костных аномалий (дисплазия клиновидной кости, истончение кортикального слоя и/или псевдоратроз длинных трубчатых костей). При обнаружении 2 и более из этих признаков, согласно критериям Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health — NIH), диагноз НФ1 устанавливается клинически. При наличии подтвержденного случая НФ1 у кровных родственников, достаточно 1 признака болезни [4]. НФ1 характеризуется полной пенетрантностью, поэтому молекулярно-генетическая

верификация не является обязательной и диагноз устанавливается при соответствии описанным критериям в 90 % случаев в возрасте до 7 лет, в 100 % случаев — до 19 лет [3].

Согласно данным мировой научной литературы, CALM определяются у 96,5 % пациентов с НФ1, веснушчатость подмышечных и паховых областей — у 90 %. Кожные и/или подкожные нейрофибромы определяются более чем у 99 %, гамартмы радужной оболочки глаз — у 70 %, плексиформные нейрофибромы — у половины больных НФ1 [4]. Частота встречаемости глиом зрительных нервов при данном заболевании составляет 27 %, опухолей головного мозга — у 10 %, гидроцефалии — у 7,7 % [5]. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) являются крайне редкими и агрессивными типами неоплазм в общей популяции, но у больных НФ1 определяются в 13 % случаев. Обычно данные опухоли возникают в результате перерождения уже существующих плексиформных нейрофибром [6].

Когнитивные нарушения у больных НФ1 диффузные и заметны на протяжении всей жизни [3]. Согласно проведенным мета-анализам, судорожный синдром определяется у 8,1 % больных НФ1 (из них генерализованные тонико-клонические припадки у 16,8 %, фокальные припадки — у 54,2 %; на фоне 1-2 противосудорожных препаратов отсутствие судорог определено у 68,5 %; медиана возраста — от 3,5 до 12 лет) [7]. Нарушения интеллекта, приводящие к трудности в обучении, определяются в 40 % случаев НФ1, среднее значение IQ составляет 85-90. Расстройства аутистического спектра определяются у 25 % — 30 % больных НФ1, синдром дефицита внимания и гиперактивности у 40 % [3].

Для пациентов НФ1 характерно поражение опорно-двигательной системы. Согласно проведенному мета-анализу, приблизительно у 26,6% пациентов с НФ1 определяется сколиоз. Как правило, он развивается в раннем детстве, наиболее часто поражая грудной отдел позвоночника. Не было выявлено достоверной корреляции между сколиозом и генотипом НФ1. С точки зрения эффективности и безопасности лучшие результаты показали спондилодез и техника растущих стержней в лечении сколиоза у больных с НФ1 [8]. В среднем у 5% больных НФ1 в мире определяется псевдоартроз [4], у 24% — низкий рост [9]. Представляет интерес описание особенностей клинической картины НФ1 у больных из Республики Башкортостан и сравнение полученных данных с результатами научных публикаций и мета-анализов различных стран, а также данных за предыдущие периоды данного региона. Благодаря проведенному анализу можно определить необходимые направления для улучшения оказания медицинской помощи пациентам.

Цель исследования

Определение частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и ее динамики, клинических особенностей НФ1 со сравнением полученных результатов с мировыми данными для совершенствования организационных и лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пациентам с НФ1.

Материалы и методы

Проведен анализ данных о пациентах с НФ1 из Республики Башкортостан (РБ), состоящих на учете у врача генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» с установленным диагнозом НФ1. Все исследования велись с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствуют стандартам GCP (Good Clinical Practice). Исследованы особенности клинических проявлений НФ1 у больных из РБ и сравнение полученных данных с общемировыми, а также с опубликованными результатами исследований пациентов из РБ за 2009 и 2021 годы. Для качественных бинарных данных проводили статистическую обработку с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2×2 с вычислением статистик связи (критерий Пирсона χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, разработанной В.П. Леоновым, а также анализа четырехпольных таблиц сопряженности на сайте <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>.

Результаты

В Республике Башкортостан зарегистрировано 544 больных НФ1 из 433 семей в возрасте от 1 до 85 лет (средний возраст 30 лет и 7 месяцев), что составляет 1:7407 человек с неравномерным распределением по районам (рис. 1). Хотя данные показатели более чем в 2 раза отличаются от общемировых (1 на 3164 населения [1]), в сравнении с данными по республике за

2009 (238 больных НФ1 из 192 семей: частота 1:17000 [10]) количество состоящих на учете больных НФ1 увеличилось в 2,3 раза, что свидетельствует о повышении обращаемости пациентов на прием к врачу-генетику. За последние 3 года, по сравнению с данными за 2021 год (401 человек из 321 семей: частота 1:10103 [11]) количество зарегистрированных случаев НФ1 повысилось на 35% (рис. 2).

Выявлено 299 спорадических (55%) и 45% семейных случаев НФ1 в РБ, соотношение мужчин к женщинам составляет приблизительно 1:1 (52% женщин и 48% мужчин), что соответствует данным мировой статистики [3] и результатам предыдущих исследований НФ1 в РБ [10, 11]. Пигментные пятна определены у всех больных НФ1, у 314 пациентов (58%) были обнаружены кожные или подкожные нейрофибромы, что ниже, чем в среднем по миру (99%) [4]. Такая разница может быть объяснена тем, что у 42% пациентов, для которых не описаны видимые кожные или подкожные нейрофибромы диагноз НФ1 был установлен на основании семейного анамнеза (наличие НФ1 у одного из родителей). Кроме того, у некоторых пациентов определены CALM + плексиформные нейрофибромы или CALM + глиомы зрительных нервов без видимых кожных и подкожных нейрофибром, что также соответствует критериям, установленным NIH для диагностики НФ1.

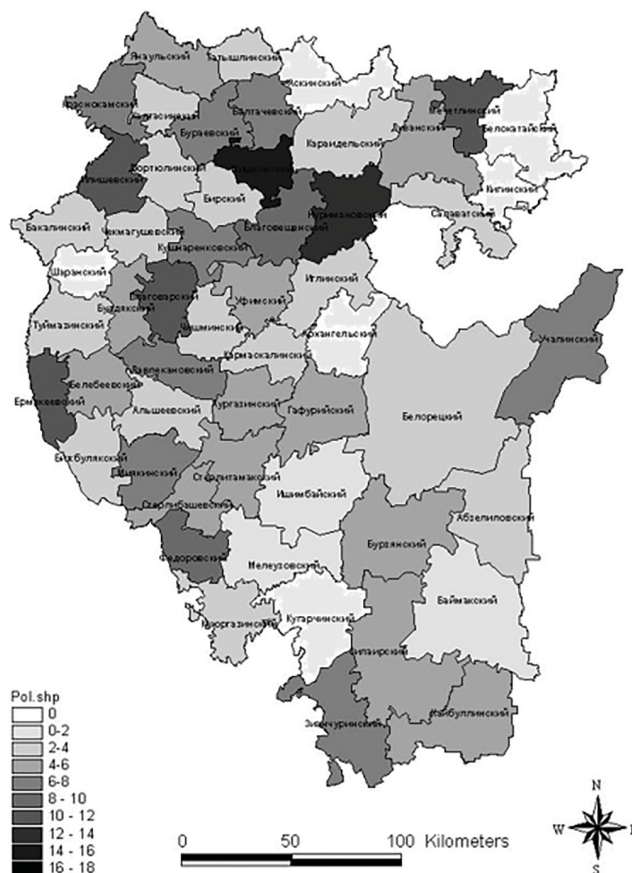


Рисунок 1. Карта распределения пациентов с НФ1 в Республике Башкортостан

Figure 1. Distribution map of patients with NF1 in the Republic of Bashkortostan

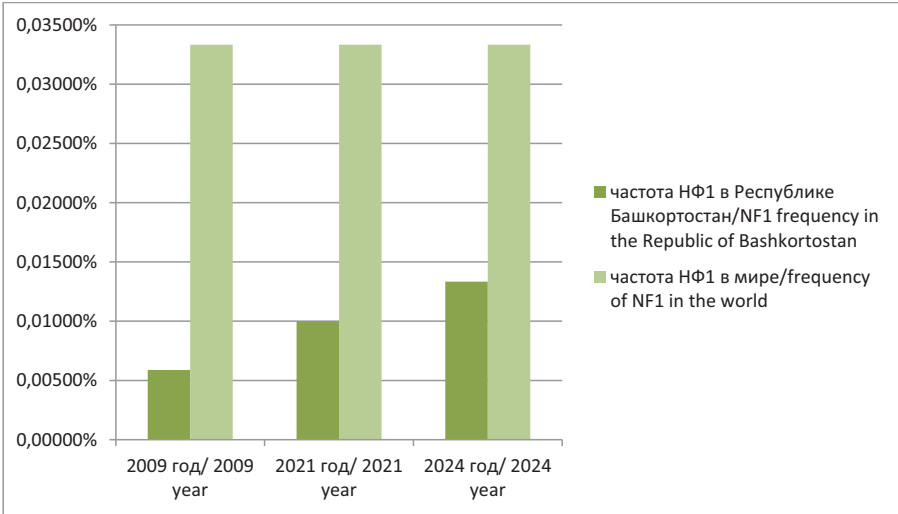


Рисунок 2.
Схема динамики увеличения частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и в мире
Figure 2.
Scheme of the dynamics of the increase in the frequency of occurrence of NF1 in the Republic of Bashkortostan and in the world

Из них у 112 человек определены очаговые нейрофибромы, тогда как у большинства (64 %) — множественные нейрофибромы. Хотя в мире MPNST встречаются у 13 % больных НФ1 [6], среди всех 544 больных НФ1 из РБ не описано ни одного случая данного типа новообразования. Трудности в обучении определены у 78 больных из РБ (14 %), что также отличается от результатов исследований в других странах (40 %) [3].

У части пациентов с НФ1 из РБ определено поражение головного мозга, вызывающее у 20 (3,7 %) от всех больных НФ1 эпилепсию, у 23 (4,23 %) — гидроцефалию, у 22 (4 %) выявлены кисты головного мозга, у 21 (3,86 %) — опухоли головного мозга, у 34 (6,25 %) — глиомы зрительных нервов. Узелки Лиша описаны лишь у 5 пациентов (1 %). Сколиоз определен у 95 больных НФ1 (17,4 %), низкий рост — у 75 (13,8 %), псевдоартроз костей голеней — у 15 (3 %).

Плексиформные нейрофибромы описаны лишь у 38 (7 %) пациентов с НФ1 из РБ. Из них в настоящее время проводится таргетная терапия доказавшим свою эффективность ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (селуметинибом [12]) по программе «Круг добра» 4 пациентам. Среди них мальчик 10 лет (наследование НФ1 от матери, селуметиниб по 30 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой лица, мальчик 6 лет (наследование НФ1 от отца, селуметиниб по 30 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой ротоглотки, девочка 12 лет (наследование НФ1 от матери, селуметиниб по 50 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой гортаноглотки, мальчик 6 лет (спорадический случай, селуметиниб по 20 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой надключичной области и средостения. На фоне проводимой терапии у всех 4 больных НФ1 детей в динамике в среднем за 1 год наблюдается улучшение — уменьшение размеров плексиформных нейрофибром.

Обсуждение

Сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан (таблица 1) свидетельствует о статистически значимом более редком выявлении кожные и подкожных нейрофибром, узелков Лиша, плексиформных нейрофибром, глиом зрительных

нервов, низкого роста и нарушения интеллекта по сравнению с данными по миру [3-6, 9]. Полученные данные наиболее вероятно обусловлены отсутствием консультаций узких специалистов для описания и точного выявления соответствующей патологии. Анализ амбулаторных карт показал, что офтальмологом официально были осмотрены лишь 8 больных НФ1 из РБ, соответственно, процент выявления узелков Лиша на основании такого осмотра составил 63 %, что также реже по сравнению с мировыми данными [4], но статистически незначимо ($\chi^2 = 808$; $p = 0,369$). Онкологами, согласно данным амбулаторных карт, осмотрены 168 (31 %) пациентов с НФ1, главным образом при наличии тяжелых проявлений болезни, таких как зарегистрированные плексиформные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов, опухолей головного мозга в связи с необходимостью тактики ведения таких больных и назначения противоопухолевой терапии. Данные о консультациях хирургами, психиатрами и психологами в амбулаторных картах пациентов не приведены, что свидетельствует о необходимости включения таких обследований для больных НФ1. Для более достоверного выявления данных патологий необходим более тщательный осмотр пациентов, консультация офтальмолога с описанием характерных для НФ1 признаков, записи показателей роста и веса в амбулаторные карты, использования опросников для выявления нарушений интеллекта.

Также достоверно отличается отсутствие MPNST, расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания у пациентов с НФ1 из РБ. Это свидетельствует о необходимости проведения МРТ всего тела и консультаций онколога для выявления MPNST, консультаций психолога и психиатра для определения психологических расстройств. Частота встречаемости CALM, опухолей головного мозга, гидроцефалии, эпилепсии и скелетных аномалий соответствует данным других авторов [4, 5, 7, 8].

Сравнительный анализ зарегистрированных клинических проявлений НФ1 у больных из РБ в текущем году по сравнению с 2009 [10] и 2021 [11] годами не выявил достоверных изменений частоты встречаемости клинических признаков болезни. Для определения возможно-го влияния половых различий на частоту встречаемости

Таблица 1. Сравнительная характеристика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан с мировыми данными
Table 1. Comparative characteristics of neurofibromatosis type 1 features in patients from the Republic of Bashkortostan with world data

Клинические проявления Clinical features	Частота встречаемости у больных из РБ в % Frequency of occurrence in NF1-patients from RB in %	Частота встречаемости у больных в мире в % [автор] Frequency of occurrence in patients worldwide in % [author]	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1 χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
кожные и подкожные нейрофибромы cutaneous and subcutaneous neurofibromas	58 %	99 % [4]	$\chi^2 = 49,8; p<0,001$
узелки Лиша Lisch nodules	1 %	70 % [4]	$\chi^2 = 103,9; p<0,001$
плексиформные нейрофибромы plexiform neurofibromas	7 %	50 % [4]	$\chi^2 = 45,37; p<0,001$
MPNST	0 %	13 % [6]	$\chi^2 = 13,9; p<0,001$
глиомы зрительных нервов optic nerve gliomas	6,25 %	27 % [5]	$\chi^2 = 16,004; p<0,001$
опухоль головного мозга brain tumor	3,86 %	10 % [5]	$\chi^2 = 2,765; p = 0,097$
гидроцефалия hydrocephalus	4,23 %	7,7 % [5]	$\chi^2 = 1,418; p = 0,234$
эпилепсия epilepsy	3,7 %	8,1 % [7]	$\chi^2 = 1,418; p = 0,234$
сколиоз scoliosis	17,4 %	26,6 % [8]	$\chi^2 = 2,914; p = 0,088$
низкий рост short stature	13,8 %	24 % [9]	$\chi^2 = 3,25; p = 0,072$
псевдоартроз pseudoarthrosis	3 %	5 % [4]	$\chi^2 = 0,521; p = 0,471$
трудности в обучении learning difficulties	14 %	40 % [3]	$\chi^2 = 27,022; p<0,001$
расстройства аутистического спектра autism spectrum disorders	0 %	28 % [3]	$\chi^2 = 32,558; p<0,001$
синдром дефицита внимания и гиперактивности attention deficit hyperactivity disorder	0 %	40 % [3]	$\chi^2 = 50; p<0,001$

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у пациентов мужского и женского пола из Республики Башкортостан
Table 2. Comparative analysis of clinical manifestations of NF1 in male and female patients from the Republic of Bashkortostan

Клинические проявления Clinical features	Частота встречаемости у больных НФ1 мужчин из РБ, n=259 Frequency of occurrence in male NF1-patients with from RB, n=259	Частота встречаемости у больных НФ1 женщин из РБ, n=285 Frequency of occurrence in female NF1-patients with from RB, n=285	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1 χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
нейрофибромы neurofibromas	149 (58 %)	165 (58 %)	$\chi^2 = 0,007; p = 0,932$
узелки Лиша Lisch nodules	3 (1,16 %)	2 (0,7 %)	$\chi^2 = 0,311; p = 0,578$
плексиформные нейрофибромы plexiform neurofibromas	18 (7 %)	20 (7 %)	$\chi^2 = 0,001; p = 0,976$
глиомы зрительных нервов optic nerve gliomas	19 (7,34 %)	15 (5,3 %)	$\chi^2 = 0,995; p = 0,319$
опухоль головного мозга brain tumor	12 (4,6 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 0,796; p = 0,373$
гидроцефалия hydrocephalus	14 (5,4 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 1,693; p = 0,194$
эпилепсия epilepsy	11 (4,3 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 0,455; p = 0,501$
сколиоз scoliosis	47 (18,15 %)	48 (16,8 %)	$\chi^2 = 0,160; p = 0,689$
низкий рост short stature	27 (10,4 %)	48 (16,8 %)	$\chi^2 = 3,480; p = 0,063$
псевдоартроз pseudoarthrosis	4 (1,54 %)	11 (3,9 %)	$\chi^2 = 2,713; p = 0,100$
трудности в обучении learning difficulties	46 (17,7 %)	32 (11,23 %)	$\chi^2 = 4,714; p = 0,030$

симптомов НФ1 был проведен сравнительный анализ описания клинической картины заболевания у мужчин и женщин (таблица 2). Достоверные различия были определены только в отношении трудностей в обучении (у пациентов мужского пола статистически чаще).

Согласно проанализированным данным исследования больных НФ1 из РБ, сведения о наличии у них расстройств аутистического спектра, дефицита внимания и гиперактивности не представлены, хотя в мире частота данных состояний у больных составляет 30–60 % и 25–30 % соответственно [3]. Это свидетельствует о необходимости направлений на консультации к психологам, неврологам и психиатрам пациентов с НФ1 для своевременного выявления и лечения неврологических и психических расстройств. Это тем более актуально, поскольку множественные нейрофибромы на теле пациентов (у 64 % исследованных нами больных НФ1) наносят им психическую травму [3] (рис. 3). В амбулаторных картах пациентов с НФ1 из РБ не представлено данных о наличии у пациентов психологических расстройств, таких как депрессия, тревога и дистресс, однако, исходя из данных научной литературы, данные состояния являются часто встречающимися у больных НФ1. Например, клинически значимая депрессия определяется у 19 %, а тревожные расстройства — у 15 % пациентов с НФ1 [13]. Их выявление и лечение с использованием консультаций психолога позволит значительно повысить качество жизни пациентов. С учетом использования нового метода терапии плексиформных нейрофибром — ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы (селуметиниба) актуально более широкое внедрение данного препарата, поскольку плексиформные нейрофибромы были определены у 38 больных НФ1 из РБ. Показанием для назначения

селуметиниба в настоящее время является документально зарегистрированная плексиформная нейрофиброма, а условием — подтвержденный на генетическом уровне диагноз НФ1 (выявленная гетерозиготная мутация в гене *NF1*) [14]. Критериями эффективности препарата является уменьшение размеров опухоли, что, согласно проведенному мета-анализу [12] определено в 75,3 %. При этом большинство нежелательных побочных реакций селуметиниба были легкими, наиболее часто поражая желудочно-кишечный тракт (диарея и рвота) [12].

Заключение

Нами проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных НФ1 из Республики Башкортостан. В результате была определена распространенность болезни, которая составила 1:7407, что значительно реже, чем в среднем по миру (1:3164), однако достоверно больше по сравнению с предыдущими периодами. Соотношение больных НФ1 мужчин к женщинам составило 1:1, спорадические случаи составили 55 %. Клиническая характеристика больных НФ1 из Республики Башкортостан с данными по миру свидетельствует о сопоставимой частоте встречаемости у них нейрофибром, опухолей головного мозга, гидроцефалии, эпилепсии, сколиоза и псевдоартроза. Определено статистически значимо более редкое выявление плексиформных нейрофибром, глиом зрительных нервов, низкого роста и снижения интеллекта у больных НФ1 из Республики Башкортостан. Выявлено относительно сходная частота встречаемости клинических признаков болезни у мужчин и женщин с достоверно более частыми трудностями в обучении у мужчин.



Рисунок 3.
Пациент из РБ
с множественными
кожными
и подкожными
нейрофибромами
(фото автора сделано
с согласия пациента
и его родственников).

Figure 3. A patient from the Republic of Bashkortostan with multiple cutaneous and subcutaneous neurofibromas (the author's photo was taken with the consent of the patient and his relatives).

Анализ обследования пациентов Республики Башкортостан свидетельствует о необходимости их направления на МРТ всего тела для своевременного выявления плексиформных нейрофибром, поскольку данные опухоли являются показаниями для назначения терапии ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы. Поскольку основанием для постановки диагноза НФ1 являются принятые НИН клинические критерии, необходим мультидисциплинарный подход в диагностике болезни. Кроме того, консультации узких специалистов могут стать основанием для более точного установления диагноза НФ1 в связи с наличием различных заболеваний со сходной клиникой [15]. Так, консультация офтальмолога позволит определить узелки Лиша, наличие которых описано лишь у 1 % больных НФ1 из РБ. Консультации нейрохирурга позволят определить тактику лечения гидроцефалии, опухолей и кист головного мозга. Направление к ортопеду детей с НФ1 даст возможность ранней диагностики скелетных аномалий и их коррекции. Иссечение множества кожных и подкожных нейрофибром возможно при направлении в хирургические отделения стационаров, особенно имеющих в своем распоряжении хирургический лазер [14]. Для обнаружения и лечения расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, когнитивного дефицита и дистресса вследствие наличия множества психотравмирующих опухолей рекомендовано направление пациентов на консультации психолога и психиатра. Перечисленные меры позволят значительно улучшить качество диагностики и лечения больных НФ1 и повысить качество их жизни.

Список литературы/ References:

1. Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2023; 18(1): 292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
2. Chai P., Luo Y., Zhou C. et al. Clinical characteristics and mutation Spectrum of NF1 in 12 Chinese families with orbital/periorbital plexiform Neurofibromatosis type 1. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 158. doi: 10.1186/s12881-019-0877-9.
3. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022; 188(8): 2277-2292. doi: 10.1002/ajmg.a.62773.
4. Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019; 103:1035–54. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
5. Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev.* 2019; 41(8): 678–90. doi: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.
6. Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.
7. Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2024; 208: 107476. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107476.

8. Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2024; 33(7): 2646-2665. doi: 10.1007/s00586-024-08194-w.
9. Virdis R., Street M.E., Bandello M.A. et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 (2): 289–92.
10. Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-эпидемиологическое исследование нейрофиброматоза 1 типа в Республике Башкортостан. *Якутский медицинский журнал.* 2009; 2(26): 23–25.
Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Clinical and epidemiological study of neurofibromatosis type 1 in the Republic of Bashkortostan. *Yakut Medical Journal.* 2009; 2(26): 23-25 [in Russian].
11. Мустафин Р.Н., Валиев Р.Р., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ особенностей нейрофиброматоза 1 типа в Республике Башкортостан. *Гены и клетки.* 2021; 16(3): 16-21.
Mustafin R.N., Valiev R.R., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Analysis of the features of neurofibromatosis type 1 in the republic of Bashkortostan. *Genes and Cells.* 2021; 16(3): 16-21 [in Russian]. doi: 10.23868/202110007.
12. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8.
13. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study. *Am J Med Genet A.* 2020; 182(7): 1704-1715. doi: 10.1002/ajmg.a.61627.
14. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(3):119-124.
Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(3):119-124 [in Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124.
15. Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. *Архив внутренней медицины.* 2022. Т. 12. № 2 (64). С. 93-103.
Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(2): 93-103 [in Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103.

Информация об авторах

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), Уфа, e-mail: ruji79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

Information about the authors

Rustam N. Mustafin — PhD, associate professor of the department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: ruji79@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author