

УДК 616.5-006.38:616-02-08-092

Мироненко Татьяна Васильевна,
док. мед. наук, профессор кафедры
клинической медицины, ММУ Реавиз

Переверзев Владимир Юрьевич,
к.п.н., доцент кафедры ЕНД, ММУ Реавиз

Бабан Сергей Михайлович,
канд. экон. наук, доцент кафедры ОЗЗ,
ММУ Реавиз

Можаева Наталья Геннадьевна,
детский невролог,
Республиканская клиническая больница г. Луганск

Пакина Виктория Анатольевна,
к.м.н., доцент кафедры клинической медицины,
ММУ Реавиз

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Аннотация. Представлен анализ данных отечественной и иностранной литературы по проблеме нейрофиброматоза. Авторами обобщены данные по вопросам этиопатогенеза, клинико-диагностической характеристике и лечению данного заболевания. Представлены результаты собственных клинических наблюдений детей, страдающих указанной патологией. Отмечен его прогрессирующий характер, полиморфизм клинических проявлений, информативность нейровизуализационной диагностики, относительная резистентность к лечению. Данная информация представляет интерес для практикующих врачей, требует оптимизации методов ранней диагностики.

Ключевые слова: Нейрофиброматоз, онтогенная дистрофия, нейрофибролипоматоз, глиофиброматоз, нейроглиоматоз, врожденная нейроэктодермальная дисплазия Ван – Богарта, болезнь Ватсона.

Нейрофиброматоз представляет собой наиболее распространенную форму моногенной наследственной патологии и встречается в популяции с частотой от 1:2000 до 1:4000 населения. Заболевание характеризуется развитием опухолей преимущественно эктодермального происхождения с поражением нервов, кожи и отделов центральной нервной системы, наличием типичных пигментных пятен типа «кофе с молоком», аномалиями развития костного скелета, а также рядом других клинических проявлений. Тип наследования заболевания аутосомно-доминантный с пенетрантностью близкой к 100%.

В зависимости от распространенности и локализации новообразований, заболевание подразделяется на периферическую и центральную формы: нейрофиброматоз 1 и нейрофиброматоз 2 типов, соответственно [1,3,13,19].

Обоснованность такого подразделения нейрофиброматоза на самостоятельные формы подтверждается и на молекулярном уровне, благодаря идентификации соответствующих мутантных генов. Окончательное разделение НФ на 1 и 2 типы произошло в 1987 г. после



генетических исследований, определяющий связь НФ1 с изменениями гена в 17 хромосоме и НФ 2 с геном в 22 хромосоме [21, 25, 32].

Нейрофиброматоз 1 типа (синонимы: классический нейрофиброматоз, периферический нейрофиброматоз, онтогенная дистрофия, нейрофибролипоматоз, глиофиброматоз, нейроглиоматоз, врожденная нейроэктодермальная дисплазия Ван – Богарта, болезнь Ватсона, синдром нейрофиброматоза – феохромоцитомы – дуоденального карциноида) впервые описан немецким врачом Frederich Von Recklinghausen в 1882 году. В настоящее время заболевание известно как болезнь Реклингхаузена (Von Recklinghausens disease, Von Recklinghausen neurofibromatosis, англ.) [4,11,20]. NF1 – является официальным международным генетическим синдромом болезни Реклингхаузена. NF1 является наиболее частым моногенным наследственным заболеванием с частотой около 1 на 3000 населения.

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) – прогрессирующее аутосомно – доминантное заболевание, характеризующееся образованием 2-х сторонних вестибулярных шванном, а также множественных опухолей центральной и периферической нервной системы, ранней катарактой.

НФ2 впервые был описан Wishart в 1820 г. Н. Cushing рассматривал изолированную 2-х стороннюю невриному как нейрофиброматоз (НФ), так как гистологическое ее строение было подобно НФ [7,8].

Аналогичное мнение высказывал и К.Ф. Young с соавторами, которые наблюдали указанный неврологический синдром у 100 особ одного семейства в штате Пенсильвания. L. Eldridge впервые предложил считать 2-х стороннюю невриному слуховых нервов самостоятельной формой НФ [42].

Этиопатогенез

NF1 – аутосомно – доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Темп мутирования гена NF1 является одним из наиболее высоких при всех известных заболеваниях человека (до $6,5 \times 10^{-5}$ гамет на поколение или почти 1 на 1000 гамет), а примерно 50% случаев заболевания представляют собой мутации de novo [5,23].

Такая высокая частота спонтанных мутаций может объясняться очень большими размерами гена и/или определенными особенностями его внутренней структуры. В 1990 – 1995 гг. была локализована мутация на хромосоме 17q11.2. Ген NF1 является не только чрезвычайно протяженным, но и сложно организованным. Он имеет длину около 350 кб, состоит из 60 экзонов и экспрессируется, помимо нервной системы, в различных тканях. Ген кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста. Нейрофибромин продуцируется в нервных клетках и специализированных клетках нейроглии (олигодендроцитах и Шванновских клетках). Белок содержит в своем составе особый домен, общий для семейства белков – активаторов ГТФ-аз. Посредством этого домена нейрофибромин в норме взаимодействует с продуктом проонкогена RAS, ингибируя его функцию и реализуя свой супрессорный эффект в отношении клеточной пролиферации [24,32].

У больных NF1 описано свыше 500 различных мутаций в гене на хромосоме 17q. Эти мутации нарушают регулируемую роль гена NF1 в каскаде событий онкогенеза. Характер мутаций весьма специфичен: более 80 % из них ведут к синтезу нефункционального «усеченного» белка либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации). Остальные мутации представляют собой внутренние делеции без сдвига рамки и мисенс-мутации, затрагивающие функционально важные участки нейрофибромина. Эти мутации представляют собой области с относительно высокой частотой повреждения (от 6 до 30% всех выявленных мутаций). Описаны также случаи NF1, обусловленного цитогенетическими перестройками, затрагивающими критический хромосомный сегмент 17q11.2 [34,38].



НФ2 наследуется по аутосомно – доминантному типу. Центральный НФ возникает в связи с точечными мутациями НФ2 гена, содержащегося в 22 хромосоме (22q12). Продукт гена, именуемый **мерлин** имеет высокое сродство с белками цитоскелета семейства 4.1. и играет важную роль в профилактике шванном [41,44].

Клиника

Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов, которые определяются в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по своим размерам и локализации. Выявляемость кожного нейрофиброматоза зависит от возраста больных: до 10 лет – 14 %, от 10 до 19 лет – 44 %, 20-29 лет – 85 %, старше 30 лет – 94 %. Чаще первые видимые нейрофибромы появляются в период препубертатного периода. К 30-летнему возрасту отмечается неуклонный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивидуума, а также в период беременности у женщин. После чего рост нейрофибром относительно стабилизируется. Опухоли имеют округлую форму, переменные размеры (от просяного зерна до 5 см и более). При пальпации они часто безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли, гипестезии. Опухоль не сдвигается продольно, а смещается в поперечном направлении вместе с нервным стволом. При этом, возникают иррадиирующие боли в зоне иннервации [16,30].

В некоторых случаях нейрофиброматоз может носить весьма ограниченный сегментарный характер (например, медиастиральные нейрофибромы в сочетании с опухолями в соответствующем кожном сегменте), но гораздо чаще он является генерализованным (опухоли на туловище, шее, голове, конечностях). В 3–15 % случаев у больных нейрофиброматозом имеется склонность к злокачественному перерождению. Сегментарный нейрофиброматоз связывают с соматическими мутациями на определенной стадии эмбриогенеза приводящими к вовлечению ограниченного клона клеток и соматическому мозаицизму [48,51].

Описан нейрофиброматоз толстого и тонкого кишечника с повторными кровотечениями. Нередко появление нейрофибром сопровождается гипертрофией пораженных участков тела (слоновостью) и внутренних органов. К опухолевидным разрастаниям на коже относятся папилломы, они встречаются намного реже, чем новообразования в подкожной клетчатке [18,27].

Встречаются и плексиформные нейрофибромы, которые обычно бывают одиночными, но могут достигать больших размеров. Они представлены разрастанием тканей нерва в строме из нормальных окружающих тканей. Частота плексиформных нейрофибром достигает 5%, они, как правило, доставляют большие проблемы при появлении. Чаще всего они начинают развиваться до рождения ребенка и становятся очевидными к 2-х летнему возрасту [30].

Типичные для NF1 плоские пигментные пятна носят характер пятен цвета «кофе с молоком» («café – au – lait», франц., «milk coffee», англ.) и «веснушчатых гроздьев» на коже, которые обычно появляются к двухлетнему возрасту, а также узелков Лиша – патогномичных пигментных пятен на радужке глаза (гамартром), обнаруживаемых при офтальмоскопии с помощью щелевой лампы. Выявляемость узелков Лиша повышается с возрастом больного: в возрасте от 0 до 4 лет – 22% случаев, 5-9 лет – до 41%, 10-19 лет – до 85%; старше 20 – до 95% случаев NF1 [17,26].

Как правило, пятна «кофе с молоком» и узелки Лиша (Lisch nodules, англ.) безопасны для здоровья человека, но сливные пигментные пятна на коже могут доставлять неудобства из-за косметического дефекта (рисунок 5,6).

Узелки Лиша не видны невооруженным глазом. Иногда пигментные кожные пятна являются единственным проявлением NF1, так как небольшие нейрофибромы не всегда



удается обнаружить, особенно в детском возрасте. Наличие не менее 6 пигментных пятен, диаметром 1,5 см позволяет диагностировать NF1 при отсутствии каких – либо других симптомов. Пигментные пятна очень разнообразны (по количеству, размеру, локализации, окраске) [29,35].

Несмотря на «периферический» характер NF1, у части больных может наблюдаться вовлечение в процесс центральных и периферических отделов нервной системы с развитием опухолей другой гистологической природы – астроцитом и глиом зрительных путей, эпендимом, менингиом, нейролеммом, шванном, спинальных нейрофибром [14,16].

Оптическая глиома – доброкачественная опухоль зрительного нерва, она редко встречается у детей младшего возраста, чаще дебютирует в десятилетнем возрасте в виде постепенного снижения зрения. При NF1 могут выявляться опухоли иной локализации, включая феохромоцитому [28,37].

Мутация гена NF1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и редкого типа лейкемии – ювенильной миеломоноцитической лейкемии (juvenile myelomonocytic leukemia, англ.), являющейся патогномоничной для детей моложе 2-х лет. Дети с JMML предъявляют жалобы на быструю утомляемость, усталость, лихорадку, частые кровотечения (гематомы) при незначительных травмах [39,49].

Для NF1 характерны также дополнительные клинические проявления: в 50% случаев – когнитивные нарушения различной степени (от легких до выраженных), чаще в сочетании с негрубым или умеренным снижением IQ, затруднением в освоении письма, чтения, математики. Нередки эндокринопатии (феохромацитомы, нарушение роста или полового созревания), изменение скелета (сколиоз – до 15%, деформация грудной клетки, спондилолистез, незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз), эпилептические припадки. Могут быть частые переломы костей конечностей, которые тяжело поддаются лечению (долго срастаются) и требуют ортопедической коррекции [6,17,31].

У детей больных NF1 часто снижен мышечный тонус, негрубо нарушена координация движений. Они имеют большой размер черепа (окружность головы) – более 4-х стандартных отклонений, в сравнении с нормальными показателями данного возраста. Дети могут быть ниже ростом, чем ожидается (по сравнению с другими членами семьи). Такие дети нередко малоинициативны и менее эмоциональны по сравнению со здоровыми сверстниками. Около 12% индивидуумов, больных NF1, имеют фенотип, характерный для синдрома Noonan: гипертелоризм, антимонголоидный размер глаз, низко посаженные уши, шейный **птеригум**, стеноз легочной артерии. NF1 – Noonan фенотип, возможно имеет другую причину, заключающуюся в сегрегации признаков двух различных аутосомно – доминантных заболеваний в некоторых семьях, либо в виде сегрегации как варианта NF1 [12,22,33].

НФ2 составляет 5–10% всех больных с НФ. Распространенность НФ2 составляет 1 случай на 37000 населения. Заболевание дебютирует в возрасте от 18 до 24 лет, возрастной диапазон колеблется от 2 до 70 лет [1].

Двусторонние вестибулярные шванномы патогномоничны для НФ2, их выявляют более чем у 90% взрослых пациентов. Опухоли при НФ2 состоят из шванновских, менингеальных и глиальных клеток [7,10].

Первой жалобой при акустической невриноме является одно- либо двухстороннее снижение слуха. Если вначале возникает поражение одного нерва, то поражение II возникает позже, спустя 10 лет и более. Наряду с потерей слуха пациентов беспокоят звон в ушах, шаткость при ходьбе. Другими жалобами являются снижение зрения, асимметрия лица, головная боль.



В ряде случаев (25 - 27%) кожные проявления предшествуют началу болезни. В 33% случаев при НФ2 наблюдаются снижение зрения одно- либо двустороннее.

Заднее подкапсулярное помутнение хрусталика прогрессирует до визуально видимой катаракты. Детская катаракта является очевидным признаком НФ2 [12].

В 67% наблюдений при НФ2 (NF2) встречаются спинномозговые опухоли в области межпозвоночных отверстий, часто множественные в форме «гантелей», по структуре это шванномы. Внутримозговые опухоли по типу астроцитом, эпендимом, встречаются в 5% случаев.

Клиническая гетерогенность НФ2 обусловила его распределение на умеренный и тяжелый фенотипы, отличающиеся между собой по клиническому течению, возрастом манифестации заболевания и наличием, кроме вестибулярных шванном, иных черепных и спинномозговых опухолей. Так, для умеренного фенотипа характерно начало заболевания в возрасте 20 лет и старше, наличие (или отсутствие) 1 дополнительной интракраниальной опухоли или 2-х экстрамедуллярных опухолей.

Для тяжелого фенотипа характерно начало заболевания до 20 лет, наличие более одной дополнительной мозговой опухоли и более 2-х экстрамедуллярных опухолей или 1 костно – мозговой опухоли [28,36].

Беременность часто провоцирует начало заболевания или усугубляет существующие клинические проявления под влиянием гормонов и факторов роста на инициирование и прогрессирование акустической невриномы. Опухоли, развивающиеся в ЦНС, как правило, вовлекают в процесс чувствительные нервы, имеющие высокую концентрацию рецепторов к женским гормонам эстрогенам.

В отличие от НФ1, НФ2 не сопровождается злокачественным перерождением опухолей, а также изменениями в костях, падением интеллекта, характерным для НФ1.

Диагностика

Первичная диагностика НФ1 (NF1) должна осуществляться педиатрами, семейными врачами, а также узкими специалистами (неврологами, дерматологами, офтальмологами, хирургами, стоматологами). Целесообразно своевременное проведение КТ/МРТ головного и спинного мозга.

При постановке диагноза NF1 рекомендуется использовать диагностические критерии, рекомендованные Международным Комитетом экспертов по нейрофиброматозу [43]. Согласно этим критериям, NF1 может быть диагностирован при наличии у больного не менее 2-х из следующих признаков:

- 1) не менее 5 пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей до пубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в пубертатном возрасте;
- 2) 2 и более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;
- 3) веснушчатость в подмышечных или паховых складках;
- 4) дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;
- 5) глиома зрительного нерва;
- 6) 2 узелка Лиша на радужке и более при исследовании в щелевой лампе;
- 7) наличие у родственников первой линии родства NF1 по тем же критериям.

Среди дополнительных методов диагностики подчеркивается важность проведения МРТ головного и спинного мозга (в динамике с интервалами в 1-2 года), рентгенографии крыльев клиновидных костей, позвоночника и длинных костей, биопсии нейрофибром, исследование органа зрения.

Клиническое значение имеют так называемые «неопознанные светящиеся объекты» («unidentified bright objects» – UBOS, англ.), выявляемые при проведении МРТ головного мозга у детей с «сомнительным» нейрофиброматозом. Эти гиперинтенсивные очаги, типичные для



ранних стадий развития NF1, обычно выявляемые в T2-взвешенном режиме, могут визуализироваться в области зрительных трактов, базальных ганглиев, ствола головного мозга, мозжечка или коры больших полушарий и обычно не показывают никакого масс – эффекта. Они не визуализируются в T1 – взвешенном режиме МРТ и при КТ головного мозга (рис. 1). UBOS соответствуют зонам спонгиозной (губчатой) миелопатии. Они могут исчезать с возрастом и более патогномичны, чем для взрослых больных NF1. Некоторые авторы считают, что выявление, число, объем и место расположения UBOS коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений и трудностей обучения при NF1 [10,15].

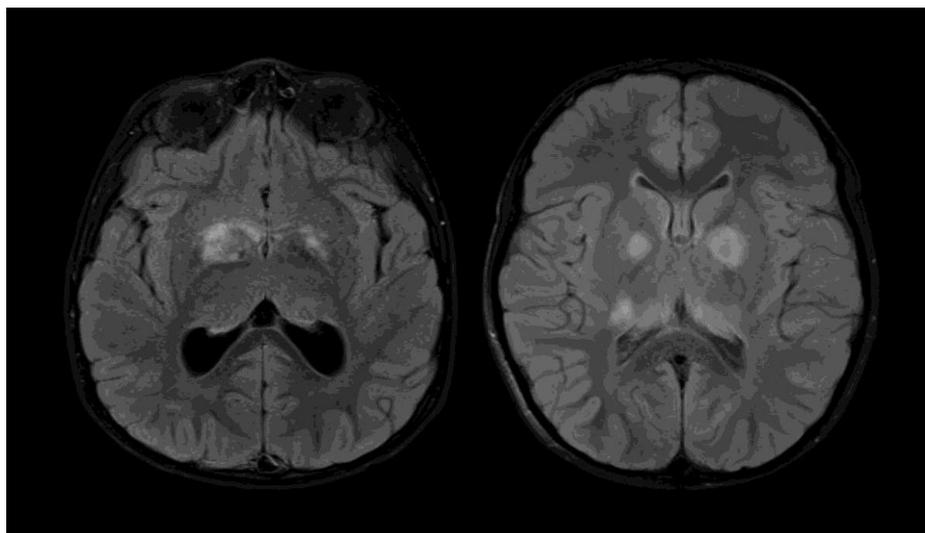


Рисунок 1. МРТ головного мозга, в T2-режиме выявлены области усиления сигнала («гамартомы») в базальных ганглиях. Источник – собственные наблюдения.



Рисунок 2. T1-ВИ с КУ, сагиттальная проекция поясничного отдела позвоночника: типичный случай позвоночного **нейрофиброматоза 2 типа** с множественными узелковыми образованиями корешков конского хвоста, хорошо накапливающими контраст, что является характерной особенностью шванном (слева). T1-ВИ с КУ, сагиттальная проекция поясничного отдела позвоночника: множественные накапливающие контраст интрадуральные образования, рассеянные вдоль корешков конского хвоста, представляющие собой множественные шванномы (справа). источник – собственные наблюдения



При МР-ангиографии центральных сосудов могут обнаруживаться аномалии развития (чаще стенозы или окклюзии) внутренней сонной, средней мозговой или передней мозговой артерий. Могут отмечаться также маленькие телеангиоэктатические сосудистые сплетения вокруг зон стеноза церебральных артерий в виде так называемых «облачков табачного дыма» («puff of smoke», англ.) при церебральной ангиографии [33,40].

Идентификация мутаций в гене и прямая ДНК – диагностика NF1 типа значительно затрудняются гигантским размером гена, высокой частотой мутаций *de novo*, фактическим отсутствием мажорных мутаций, а также наличием большого числа гомологичных локусов [5,11].

Более чем при 100 наследственных болезнях в Конгенитальных синдромах выявляются кожные пятна типа «кофе с молоком». Чаще дифференциальная диагностика проводится с нейрофиброматозом 2 типа NF1 (син.: центральный нейрофиброматоз, билатеральная вестибулярная шваннома, билатеральная акустическая невринома), дебютирующая одно- или двусторонним нарушением слуха. При NF2 возможны и другие опухоли ЦНС: менингиомы, глиомы, шванномы (рисунок 2 – 4). Характерна ювенильная задняя субкапсулярная катаракта. Кроме того, дифференциальная диагностика проводится с наследственным неполипозным раком толстого кишечника (HNPCC, англ.), шванноматозом, синдромом LEOPARD, синдромом McCune – Alb – right, синдромом Noonan, рассеянной эндокринной неоплазией 2Б типа, рассеянным липоматозом, ювенильным гиалиновым фиброматозом и др [45,50, 52].

Диагностические критерии NF2 впервые сформулированы на конференции по НФ Национального института здоровья (НИИ) США и обозначены как NIH – диагностические критерии [37].

Поэтому о подозрении на NF2 свидетельствуют:

- 1) выявление 2-х сторонних вестибулярных шванном по данным МРТ, либо
- 2) наличие NF2 у родственников прямой линии, либо а) односторонней вестибулярной шванномы или б) 2-х признаков из следующих: нейрофиброма, менингиома, глиома, шваннома, ювенильное заднее подкапсулярное чечевицепоподобное помутнение хрусталика.

Критерии диагностически подтвержденного NF2:

- 1) 2-х сторонних вестибулярных шванном, либо
- 2) наличие NF 2 у родственников первой линии и а) односторонняя вестибулярная шваннома в возрасте до 30 лет или б) 2-х признаков из следующих: менингиома, глиома, шваннома, ювенильное заднее подкапсулярное чечевицепоподобное помутнение хрусталика (ювенильная корковая катаракта).

Диагностические критерии для особ с вероятным NF2:

- 1) односторонняя вестибулярная шваннома в возрасте до 30 лет, а также 1 признак из следующих: менингиома, глиома, шваннома, ювенильное заднее подкапсулярное чечевицепоподобное помутнение хрусталика (ювенильная корковая катаракта), либо множественные менингиомы;
- 2) (2 и более), а также односторонняя вестибулярная шваннома в возрасте до 30 лет, или 1 признак из следующих: глиома, шваннома, ювенильное заднее подкапсулярное чечевицепоподобное помутнение хрусталика (ювенильная корковая катаракта).

Лечение

В настоящее время не разработано специфической (патогенетической) терапии NF1. При нарушениях обучаемости и когнитивных нарушениях рекомендуется обучать детей и подростков в спецшколах и проведение социальной реабилитации больных. Опухоли являются причиной болевого синдрома и снижения функций. При выраженном болевом синдроме назначаются НПВС, неопиоидные и опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты – топиромат, габапентин [9,47,51].



Ортопедические операции показаны при наличии костных деформаций, сколиоза.

Хирургические операции также проводятся при наличии болезненных нейрофибром, липом, папиллом больших размеров, а также при расположении опухоли в области постоянной травматизации. Лучевая терапия и химиотерапия выполняется в случаях малигнизации опухолей (3 – 20%) [42,46].

В настоящее время нет каких – либо четких критериев тяжести и темпов прогрессирования NF1 даже у членов 1 семьи. Для одних прогноз будет благоприятным, для других – крайне серьезным. Продолжительность жизни у пациентов с NF1, при благоприятном течении заболевания, равна средней в популяции [44,47]. Тактика лечения NF2 предусматривает также следующие этапы: наблюдение, рекомендации, лучевую терапию, оперативное вмешательство.

Целью данной работы было представить в качестве иллюстративного материала собственные клинические наблюдения нейрофиброматоза I и I I типов.

Под нашим наблюдением находилось 7 детей с нейрофиброматозом (NF1- 6 человек и NF2-1 ребенок), которые находились на лечении и обследовании в неврологическом отделении детской республиканской клинической больницы г. Луганска (ЛНР) за период с 2018 по 2022 годы. Среди обследуемых было 6 мальчиков и 1 девочка, возраст детей колебался от 4 до 15 лет (их средний возраст составил – $11,5 \pm 3,5$ лет). Родители всех пациентов с нейрофиброматозом подписали информированное согласие на участие их детей в клиническом наблюдении, соответствующем обследовании и лечению.

В процессе наблюдения были использованы: традиционные общеклинические методы исследования, детальное изучение неврологического статуса, инструментальное (ЭКГ, ЭХО-КС, УЗИ органов брюшной полости, ЭЭГ), нейровизуализационное (МРТ головного и спинного мозга) обследование, консультации смежных специалистов (окулист, генетик, эндокринолог, нейрохирург). В виду недостаточного количества больных статистическое обследование не проводилось.

В результате проведенного наблюдения были получены следующие результаты. У 4 детей клинические признаки нейрофиброматоза носили врожденный характер, а у 3-х пациентов, заболевание проявилось на первом году жизни. В 2-х случаях заболевание носило очевидный семейный анамнез, так как у бабушки и папы обследуемых детей был диагностирован I тип нейрофиброматоза.

Следует отметить, практически у всех женщин (5 случаев), отягощенный акушерский анамнез и наличие заболеваний в период беременности – гипохромная анемия, гестоз, резус – конфликт, угроза прерывания беременности, носитель TORCH– инфекции, хроническая внутриутробная гипоксия плода, обвитие пуповиной. Масса тела новорожденных, со слов их матерей, колебалась от $2.300 \pm 1,200$ г и оценена по шкале Апгар в $6,0 \pm 1,2$ баллов. Раннее нейро-психическое развитие только у 3-х детей проходило в соответствии с возрастом, в остальных 4-х наблюдениях отмечалась задержка речевого и моторного развития.

Клиническая манифестация нейрофиброматоза в 3-х наблюдениях была представлена судорожным синдромом, в единичных наблюдениях имели место нейрофибромы большеберцового, лучевого нервов, очаговые неврологические синдромы в виде двигательных расстройств (гиперкинезы, гемипарез, задержка статокинетических функций), арахноидальная киста.

У 1 ребенка в раннем возрасте появилась киста передней поверхности шеи, 1 ребенок наблюдался у гематолога с миелодиспластическим синдромом и перенес операцию пересадки костного мозга.

Во всех 7 наблюдениях у детей присутствовали кожные проявления нейрофиброматоза – множественные пигментные пятна на коже туловища, шеи, лица, заушной



области, паховых складок и конечностей типа «кофе с молоком», множественные пигментные невусы (рис.3).



Рисунок 3. Кожные проявления нейрофиброматоза 1 типа: пятна цвета «кофе с молоком» на передней поверхности живота и спине, скопление мелких родимых пятен на боковых поверхностях живота и спине. Источник – собственные наблюдения.

В неврологическом статусе обследуемых детей присутствовала стойкая неврологическая симптоматика (таблица1), характеризующая диффузное поражение головного мозга: церебрастенический синдром (3 ребенка), снижение когнитивных функций легкой (2), умеренной (2) и выраженной (1) степени, глазодвигательные расстройства (6 детей) в виде слабости акта конвергенции, разницы глазных щелей, страбизма, недостаточности функции лицевого нерва по центральному типу (7), мозжечковые расстройства – нистагм горизонтальный, ротаторный, атаксия (6 человек), экстрапирамидный синдром (2), ликворно-гипертензионный (4) синдром, двигательные расстройства (3) – гемипарез, рефлекторная пирамидная недостаточность, дислалия (2), вегетативная дисфункция. (5), эпилептический синдром в виде парциальных и генерализованных судорожных припадков, резистентных к противосудорожной терапии (6 человек).

Таблица 1

Характеристика неврологических расстройств у пациентов с нейрофиброматозом.

Клинические симптомы	Частота встречаемости (абс. числа)		
	1-3 года	4-10 лет	Более 10 лет
Снижение когнитивных функций:			
	легкое	1	1
	умеренное	1	1
выраженное	2	1	
Глазодвигательные расстройства	3	2	2
Центральный парез лицевого нерва	3	2	2
Поражение слухового нерва		1	
Нарушение координации	2	3	2



Поражение периферических нервов	2	2	3
Центральные параличи	1	3	3
Вегетативная дисфункция	1	2	4

Всем пациентам была выполнена МРТ головного и спинного мозга, позволившая визуализировать очаги нейрофиброматоза в ЦНС. Так, по данным МРТ в головном мозге определялись множественные мелкие с четкими контурами очаги, гиперинтенсивные в режиме T2 и изоинтенсивные в режиме T1, локализованные в области лобных долей, перекреста зрительных нервов, гиппокампа, базальных ядер, ножек мозга, параселлярно, чаще симметричные, размерами от 3-х до 43 мм. Представляет интерес тот факт, что внутримозговые нейрофибромы нередко сочетались с ретроцереbellарными арахноидальными кистами (3 ребенка), внутренней гидроцефалией (3) умеренной и тяжелой степени выраженности. По данным МРТ спинного мозга, у этих же пациентов наблюдались множественные мелкоочаговые образования округлой формы с четкими контурами, расположенные в позвоночном канале, преимущественно на шейном и грудном уровнях, компримирующие спинной мозг, размерами 9-27 мм, сочетающиеся у 1 ребенка с множественными нейрофибромами в области малого таза.

Таким образом, представленные клинические наблюдения подтверждают присутствие как минимум трех критериев установления диагноза нейрофиброматоза 1-го типа: наличие более 10 пятен «кофе с молоком» диаметром свыше 15 мм; многочисленные мелкие пятна типа веснушек, особенно в подмышечных областях; вероятное наличие у родственников по прямой линии (отец, дедушка) нейрофиброматоза 1-го типа согласно вышеприведенным критериям.

Течение нейрофиброматоза 1и2-го типов оказалось, как следует из представленных случаев, прогрессирующим с очевидным неблагоприятным прогнозом. Особенно быстро прогрессирующими оказались нервно-психические, речевые расстройства, пароксизмальные состояния в пубертатном периоде. Латентно протекающие, компенсированные формы по нашим данным, переходили в клинически выраженный и быстро прогрессирующий процесс при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (инфекционных болезни, травмы, патология внутренних органов).

В этой связи важная роль отводится медико-генетическому консультированию с рассмотрением вопроса о деторождении в семьях с установленным диагнозом. Раннее выявление нейрофиброматоза 1-го типа на уровне педиатрической службы позволит определить междисциплинарную тактику диспансерного наблюдения пробанда, асимптомных (малосимптомных) и симптомных членов родословной – носителей мутантного гена.

Необходимо также подчеркнуть важность повышения уровня профессиональной подготовки и настороженности врачей первичного звена здравоохранения в отношении выявления наиболее распространенных форм факоматозов, а также преемственности между специалистами различного профиля с целью своевременного проведения комплекса дополнительных методов диагностики и уменьшения степени инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Приведенный выше анализ литературы и результаты собственных наблюдений позволяют сделать заключение о том, что нейрофиброматоз имеет гетерогенное происхождение, проявляется клинически поражением всех отделов нервной системы, кожи, подкожной клетчатки, отличается прогрессивным течением. В этой связи, особое значение приобретают вопросы ранней диагностики данного заболевания и разработки единой лечебно-профилактической тактики ведения пациентов.



Список литературы:

1. Аверьянов Ю.Н. Нейрокожные синдромы. – М: Медицина, 2003. – С. 27-35.
2. Асанов А.Ю. Случай сочетания рассеянного склероза и недиагностированного с раннего детского возраста нейрофиброматоза 1 типа / А.Ю. Асанов // Вопр. практ. педиатр.-2019.- Т.14, №3.- С.40-45.
3. Асанов А.Ю. Нейрофиброматоз: современное состояние проблемы / А.Ю.Асанов, М.Г. Филлипова // Вопр.практич. педиатр.-2013.-№5.- С 14-20.
4. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Е.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика – М.: Элиста: АПП «Джангар», 2001 – 96с.
5. Дрозд О.В. Разработка подходов к ДНК-диагностике нейрофиброматоза 1 типа в России / О.В.Дрозд, О.В.Бабенко, А.Н.Семячкина // Медицинская генетика, 2005.- Т.4. – №7.- С.58-61.
6. Захарова Ю.С. Нейрофиброматоз в практике терапевта (клиническое наблюдение) / Ю.С. Захарова, А.А. Мендиканова, М.А.Чернышкова // Bullttein of Med. Internet Conference.-2018.-Т.18, № 8.- С.358.
7. Земскова О.В. Современные подходы к лечению вестибулярных шванном у больных при нейрофиброматозе II типа с применением радиохирургии / О.В. Земскова, О. Ю. Чувашева // Украинский нейрохирургический журнал, 2014.-№3. – С. 66-68.
8. Квасницкий Н.В. Нейрофиброматоз 2 / Н.В. Квасницкий // Украинский неврологический журнал.- 2002.- №2.- С.14-18.
9. Клейменова И.С. Клинический опыт применения рипамицина при нейрофиброматозе Реклингхаузена / И.С. Клейменова, Н.А.Шнайдер //Вестник клинической больницы 51.-2010.- Т.4, № 2-3.-С.71-74.
10. Костюченко А.В. Случай нейрофиброматоза II типа с множественными опухолями центральной нервной системы у беременной женщины / А.В. Костюченко, Н.В.Титаренко // Международный неврологический журнал, 2016. – №7 (85).- С.60-61.
11. Любченко Л.Н. Нейрофиброматоз: генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика / Л.Н. Любченко, М.Г. Филлипова // Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи.- 2011.-№4.- С.29-36.
12. Маратканова Т.В. К вопросу диагностики нейрофиброматоза: (клинико-диагностическое наблюдение) / Т.В. Маратканова, Т.А. Сташук, Л.Б. Денисова // Мед. Визуализ.-2018.-№6.- С.114-123.
13. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи. / М:Наука, 2004.
14. Орлов Ю.А. Поражение зрительных нервов при семейной форме нейрофиброматоза 1 типа в трех поколениях одной семьи / Ю.А. Орлов, Н.В. Квасницкий // Украинск.нейрохирургич. журнал.-2013.- №3.- С.40-44.
15. Попова А.А. Клинико-диагностический алгоритм нейрофиброматоза / А.А.Попова // Университет. Мед. Урала.- 2016.-№2.- С.48-50.
16. Скварская Е.А., Нейрофиброматоз – этиология, патогенез, лечение /Е.А. Скварская //Международн. журнал педиатрии, акушерства и гинекологии, 2014.- Т.5, №2.- С.56-60.
17. Уфимцева М.А. Кожные проявления болезни Реклингхаузена./ М.А. Уфимцева, Ю.М.Бочкарев, А.М.Гальперин // Современ. проблемы науки и образован.-2016.- №6.- С.12-21.
18. Филонов В.А. Нейрофиброматоз у ребенка, осложненный кишечным кровотечением / В.А.Филонов, Т.А.Захарычева // Дальневосточный мед, журнал,2011.-№3.-С.63-65.
19. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) / Н.А.Шнайдер, А.И.Горелов // Журнал Сибирское медицинское обозрение, 2007 –№2.-С. 46-52.
20. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена) / Н.А.Шнайдер, Е.А.Шаповалова // Вопросы практической педиатрии, 2011.- Т.6.-№1.-С.83-88.



21. Ahlawat S., Blakeley J.O., Langmead S. et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radio* 1 2020; 49 (2):199–219. DOI: 10.1007/s00256-019-03290-1.
22. Ardern-Holmes S., Fisher G., North K. Neurofibromatosis type 2: presentation, major complications, and management, with a focus on the pediatric age group. *J Chil Neurol* 2017;32 (1):9–22. DOI: 10.1177/0883073816666736.
23. Anderson J.L. Neurofibromatosis type 1 / J.L.Anderson, D.H.Gutmann // *Handb. Clin. Neurol.*-2015.- Vol. 132.-P.75-86.
24. Banerjee S. The neurofibromatosis type 1 tumor suppressor controls cell growth by regulating signal transducer and activator of transcription -3 activity in vitro and in vivo. / S. Banerjee, J.N.Byrd, S.M.Gianino // *Cancer Research.*-2010.- Feb.15.- 70 (4).- 1356-1366.
25. Barker D. Gene for von Reclinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17/D. Barker, E.Wright, K.Nguen, L. Cannon // *Science.*- 1987.- Vol.236, N4805.- P.1100-1102.
26. Barton B. Social skills of children with neurofibromatosis type I / B.Barton, K. North // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 553-563.
27. Becker B., Strowd R.E. Phakomatoses. *Dermatologic Clin* 019;37 (4):583–606. DOI: 10.1016/j.det.2019.05.015.
28. Burkitt Wright E.M. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis a limitation of clinical diagnosis / E.M.Burkit Wright, E. Sack, S. Sharif // *J.Med. Genet.*- 2013.-Vol.50,9.-P.606-613.
29. Chernoff K.A. Cutaneous and ocular manifestation of neurocutaneous syndromes /K.A. Chernoff, V. Shaffer // *Clin.Dermatol.*-2016.-Vol.34,N2.-P.183-204.
30. Dagalakis U. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type1 / U.Dagalakis, M.Lodish, E.Dombi, N.Sinait // *J.Pediatr.*-2014.- Vol.164,N7.- P.620-624.
31. Donarum E.A. Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complex / E.A. Donarum, R.F. Halperin, D.A. Stephan // *BMC Neuroscience.*-2006.- Mar.8.-7.-P.22.
32. Duat Rodrigues A.Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type1 in children / A. Duat Rodrigues, G.A. Martos Moreno, Y.Martin Santo-Domingo // *An Pediatr.*-2915.-Vol.83, N6.- P.173-182.
33. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L. et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med* 2019; 21 (7):1525–33.
34. Feng- Chun Y. Neurofibromin – deficieent Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1 – mast cells / Y.Feng – Chun, D.A.Ingram, S.Chen // *The Journal of Clinbeal. Investigation.*-2003.-112 (12).- P.1851-1861.
35. Fenot M. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type1 / M.Fenot, J.F. Stalder, S.Barbarot // *J. Am. Acad. Dermatol.*-2014.- Vol.71,N2.-P.389-390.
36. Ferrari F. Jvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type1 / F. Ferrari, A. Masurel, L.Olivier- Faivre // *JAMA Dermatol.*-2014.- Vol.150,N1.- P.42-46.
37. Hernandez –Martina A. An Update on Neurofibromatosis Type1: Not Just Café-an Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update.Part1, Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease / A. Hernandez-Martina, A. Duat-Rodriguez // *Acta Dermosiliger.*-2016.- Vol.107,N7.- P.454-464.



38. Hiatt K. Loss of the NF1 tumor suppressor gene decreases fas antigen expression in myeloid cells / K.Hiatt, D.Ingram, H. Huddleston // *American Journal of Pathology*.- 2004.- April.- Vol.164,N4.- P.234-238.
39. Hirbe A.C. Neurofibromatosis type1: a multidisciplinary approach to care / A.C.Hirbe, D.H.Gutmann // *Lancet Neurology*.-2014.-Vol.13,N8.-P.834-843.
40. Ismat F. The neurofibromin GAP- related domain rescues endothelial but not neural crest development in NF1 mice / F. Ismat, J.Hu, M.Lu // *The Journal of Clinical Investigation*.- 2006.- Vol.116, N9.- P.2378-2384.
41. Johannessen C.M. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and TOR / C.M. Johannessen, E.E. Reczek, M.F. James // *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*.-2005.-June 14.- 102 (24).- 8573-8578.
42. Kresak J.L. Neurofibromatosis: A Review of NF1,NF2 and Schwannomatosis / J. L. Kresak, M. Walsh // *J. Pediatr.Genet*.-2016.-Vol.5,N2.-P.98-104.
43. Messersmith L., Krauland K. Neurofibroma. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
44. Ostendorf A.P., Gutmann D.H. Neurofibromatosis. In: *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (5th edn)*. Ed. by Rosenberg R.N. and Pascual J.M. Massachusetts: Academic Press, 2015. Pp. 921–933.
45. Ramos-Geldres T.T. LEOPARD syndrome without hearing or pulmonary stenosis: a report of 2 cases / T.T. Ramos- Geldres, P. Davila – Seijo, A.Duat – Rodrigues, L. Noguere- Morel // *Actas Dermosifiliogr*.- 2012.-Vol.106,N4.- P.19-22.
46. Raygada M. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type1 and juvenile myelomonocytic leukemia / M. Raygada, D.C.Arthur, A.S. Wayne, O.M.Rennert // *Pediatr.Blood Cancer*.- 2010.-Vol. 54,N1.- P.173-175.
47. Rojnuengnit K. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients Carrying NF1 Missense Mutation, Affecting P.Arg.1809: Genotype Correlation / K. Rojnuengnit, J.Xie, A. Gomes, A. Sharf // *Hum.Mutat*.-2015.-Vol.36, N11.- P.1052-1063.
48. Ruggieri M. The Clinical and Diagnostic Implications of mosaicism in the Neurofibromatosis / M. Ruggieri, S.M. Huson // *Neurology*.-2001.-Vol.56,N4.-P. 1433-1443.
49. Tadini G., Schgor T., Brena M. Mosaic NF1. In: *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Ed. by Tadini G., Legius E., Brems H. New York: Springer, Cham, 2020. DOI: 10.1007/978-3-319-92450-2_15.
50. Takenouchi T. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation / T. Takenouchi, A. Shimizu, C. Torii, R. Kozaki // *Am. J. Med. Genet.A*.-2014.-Vol.164, N2.-P. 392-396.
51. Zeller J. Blue – red macules and pseudo-atrophic macules in neurofibromatosis 1 / J.Zeller, J. Wechsler, J. Revuz, P. Wolkenstein // *Am. Dermatol. Venerol*.-2002.- Vol.129,N2.- P.180-181.

