

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

## Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment

V.A. Zarichansky, T.Z. Chkadua, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia  
Contacts: Gordey Viktorovich Sogachev – sogachev98@icloud.com

## Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение

В.А. Заричанский, Т.З. Чкадуа, А.К. Егиазарян, Г.В. Согачев

ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия  
Контакты: Согачев Гордей Викторович – sogachev98@icloud.com

## I型全身性神经纤维瘤病的现代概念：诊断、治疗

V.A. Zarichansky, T.Z. Chkadua, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia  
通讯作者: Gordey Viktorovich Sogachev – sogachev98@icloud.com

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.28-36

The article is devoted to the most common hereditary disease predisposing to the occurrence of tumors in humans – neurofibromatosis type 1, belonging to the group of phacomatosis. Patient observations were carried out at the hospital bases of three centers in the departments of maxillofacial surgery and neurosurgery. Neurofibromatosis is a group of systemic hereditary diseases characterized by developmental defects of ecto-mesodermal structures, mainly of the skin, nervous and bone systems. The disease has many concomitant factors that often make diagnosis more difficult. **Key words:** neurofibromatosis, neurofibroma, neurofibromatosis type I, Recklinghausen's disease, nervous system, cutaneous neurofibroma, Lisch nodules, NF-1 gene, inherited diseases

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Zarichanskij V.A., Chkadua T.Z., Egiazaryan A.K., Sogachev G.V. Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):28–36

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Статья посвящена самому распространенному наследственному заболеванию, предрасполагающему к возникновению опухолей у человека – нейрофиброматозу I типа, относящемуся к группе факоматозов. Наблюдения за больными проводились на базах стационаров трех центров в отделениях челюстно-лицевой хирургии и нейрохирургии. Нейрофиброматоз – это группа системных наследственных заболеваний, характеризующихся пороками развития эктомезодермальных структур, преимущественно кожи, нервной и костной систем. Заболевание имеет множество сопутствующих факторов, которые часто затрудняют диагностику. До сегодняшнего дня нет четкого алгоритма лечения данных больных.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, нейрофиброма, генерализованный нейрофиброматоз 1 типа, болезнь Реклингхаузена, нервная система, кожная нейрофиброма, узелки Лиша, ген NF-1, наследственные заболевания

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Заричанский В.А., Чкадуа Т.З., Егиазарян А.К., Согачев Г.В. Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):28–36

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Эта статья посвящена наиболее распространенной наследственной опухоли — 1-му типу нейрофиброматоза, относящемуся к группе наследственных заболеваний. Исследования проводились в трех центрах в базе данных пациентов. Нейрофиброматоз — это группа системных наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением развития тканей, в основном кожи, нервной и костно-мышечной систем. Эти заболевания часто имеют сопутствующие факторы, что затрудняет диагностику.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, нейрофиброма, 1-й тип нейрофиброматоза, Recklinghausen-синдром, синдром, нервная система, кожные нейрофибромы, Лисх-узлы, NF-1-ген, наследственные заболевания

**Конфликт интересов:** Автор не имеет конфликта интересов, требующего заявления.

**Финансирование:** Данное исследование не финансировалось.

**Цитирование:** Zarichanskij V.A., Chkadua T.Z., Egiazaryan A.K., Sogachev G.V. Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):28–36

Автор несет ответственность за оригинальность данных, а также за возможность предоставления информации — таблицы, рисунки, фотографии пациентов.

## Актуальность

Ранняя диагностика нейрофиброматоза I типа (НФ I) затруднительна, т.к. в возрасте до 1 года единственным проявлением заболевания являются пигментные пятна «кофе с молоком». Манифестация заболевания приходится на возраст 3–4 лет. Основным методом лечения нейрофиброматоза является хирургическое удаление — выщипывание (энуклеация) нейрофиброматозной ткани. В литературе нет единого мнения о сроках оперативного вмешательства и подходах к ним, особенно в детском возрасте.

НФ I наследуется по аутосомно-доминантному типу, составляет 40% от всех аутосомно-доминантных заболеваний с полной пенетрацией, степень мутаций высокая (50% новых мутаций) [1]. Риск рождения ребенка с НФ I от больного человека составляет 50% в случае гетерозиготы и 100% в случае гомозиготы. В половине случаев заболевание является наследственным, в половине — результатом спонтанной мутации [2, 3]. Полемия генов, приводящих к развитию НФ I, является самой высокой из известных для генов человека. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорожденных. Частота заболеваемости не отличается в разных географических регионах и среди этнических групп [4].

Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для половины тканей организма в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков Ras. Ген, ответственный за развитие НФ I, расположен в периферической области проксимальной части длинного плеча 17-й хромосомы в локусе 17q 11.2 и определен в 1987 г. [5, 2]. Его клонировали и расшифровали как первичный продукт гена в 1990–91 гг. [6]. Далее проводились работы по экспериментальному моделированию [7] и генной диагностике [8].

Ген НФ-1 состоит из 400 тыс. нуклеотидных пар и из 61 экзона. В нем содержится информация, ответственная за синтез нейрофиброматозина (280 kD), который подавляет деятельность онкобелка p21. Центральная часть нейрофиброматозина имеет сходство с семейством ГТФ (гуанозинтрифосфат)-активируемых белков и выполняет в норме негативную регуляцию пептидов Ras путем катализирующей реакции гидролиза активного ГТФ-связанного Ras в неактивную ГДФ (гуанидиндифосфат)-связанную форму Ras [2, 9]. В случае развития мутации в гене происходит потеря функциональной активности нейрофиброматозина, что ведет к онкогенной активности Ras и клеточной пролиферации [10], причем не только шванновских клеток, окутывающих отростки нейронов,

но и фибробластов, тучных клеток, лимфоцитов. Одновременно меняется и состав межклеточного вещества, которое в опухоли представлено кислыми мукополисахаридами. Ras — домен нейрофиброматозина действует как часть сигнальных проводящих путей, активируемых ростовыми факторами и их рецепторами. Повышение уровня Ras-ГДФ активирует сигналы через Raf-киназу и затем киназный каскад, включающий MEK-киназу и Erk1-Erk2 изоформы MAPK, что приводит к клеточной пролиферации [11]. При повышении уровня Ras-ГДФ происходит защита клеток от апоптоза путем активации mTOR (mammalian target of rapamycin) [12]. Ранее считалось, что при повреждении гена НФ-1 в одной из хромосом 17 пары половина синтезируемого нейрофиброматозина становится дефектной и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Остающийся неповрежденным аллельный ген НФ-1 обеспечивает синтез нормального нейрофиброматозина [13]. Современная наука считает, что к опухолевой пролиферации приводит инактивация обоих аллелей вследствие герминальной и последующей соматической мутации [14, 12]. Двойная делеция гена НФ-1 в определенных локусах является предварительным доказательством того, что он ведет себя как опухолевый супрессорный ген [15].

Выраженность клинических проявлений НФ определяется состоянием противоопухолевого иммунитета. Развитие иммунного ответа может также наблюдаться при увеличении числа клеток, в которых произошла мутация, или же в результате отсутствия или недостаточного количества субстанций, маскирующих антигены или нейтрализующих иммунные реакции [4, 16].

Несмотря на то что НФ I характеризуется рядом патогномных симптомов, на догоспитальном этапе он диагностируется относительно редко. Несвоевременная верификация диагноза приводит к генерализации процесса, обширным анатомо-функциональным и эстетическим нарушениям.

Основным методом лечения НФ I является хирургический. Первая операция при НФ была произведена в России в 1907 г. В.Ф. Войно-Ясенецким через 25 лет после выхода в свет монографии Реклингхаузена. В 4 этапа удалив громадную опухоль на лице, В.Ф. Войно-Ясенецкий впервые не только указал на возможность оперативных вмешательств при болезни Реклингхаузена, но и описал трудности и осложнения, связанные с операцией. Однако прошло 30 лет после операции, произведенной В.Ф. Войно-Ясенецким, прежде чем в литературе появились работы, указывающие на возможность хирургического лечения.

Если одиночные образования спинальных нейрофиброматозов успешно удаляются без осложнений (рис. 1), то при наличии



Рис. 1. а) пациент с 7 положительными критериями для постановки диагноза НФ-1, б) после удаленного нейрофиброматозного узла, с) удаленный материал.

Fig. 1. (a) Patient with 7 positive criteria for a diagnosis of NF-1, (b) after the neurofibromatous node removal, (c) the excised material.



Рис. 3. а) нейрофибромы языка, ротоглотки, шеи и средостения (удалены), б) устранение сочетанной деформации челюстей. Пациент реабилитирован и социально адаптирован.

Fig. 3. а) neurofibromas of the tongue, oropharynx, neck, and mediastinum (removed), б) repair of a combined jaw deformity. The patient was rehabilitated and socially adapted.

множественных нейрофибром пациенты оперируются неоднократно (рис. 2). При плексиформных нейрофибромах эффективность удаления ограничивается их глубоким прорастанием в нервные сплетения, окружающие ткани и имеет риск послеоперационного рецидива и озлокачествления [11, 17]. При больших нейрофибромах, даже после полного их удаления, приходится производить ряд корригирующих операций, направленных на воссоздание приемлемых эстетических форм лица (рис. 3).

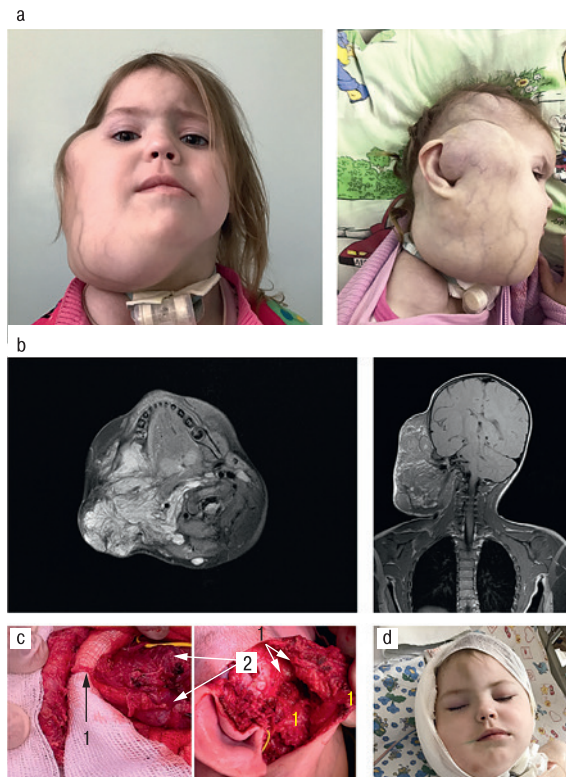


Рис. 2. а) ребенок в возрасте 3 лет с диагнозом НФ I и гигантской лимфангиомой, б) МРТ: определяется объемное образование значительных размеров, неоднородное по структуре, с жировыми включениями, распространяющееся от уровня правой теменной и височной области с прорастанием в наружный слуховой проход, деформирует ушную раковину, далее распространяется по правой боковой поверхности шеи, правой половине лица, далее мягкие ткани шеи справа вызывают компрессию гортани, трахеи вплоть до полного исчезновения просвета (ниже зоны стеноза находится трахеостома), с) интраоперационно: 1 – нейрофиброматозная ткань, 2 – лимфоцисты, d) сутки после операции.

Fig. 2. (a) A 3-year-old child diagnosed with NF I and giant lymphangioma, (b) MRI: a large volumetric mass is determined, heterogeneous in structure, with fat inclusions, spreading from the level of the right parietal and temporal region into the external auditory canal, deforming the auricle, further spreading along the right lateral surface of the neck, the right half of the face, the neck soft tissues cause compression of the larynx and trachea on the right up to complete obstruction (below the stenosis zone, there is a tracheostomy), (c) intraoperatively: 1 – neurofibromatous tissue, 2 – lymphocysts, (d) day after the operation.

**Цель исследования:** усовершенствование методов диагностики и лечения больных НФ I и выявление приоритетного возрастного периода для хирургического вмешательства в детском возрасте.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 142 больных в возрасте от 3 месяцев до 75 лет, из них диагноз НФ I был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием у 117 (68%) больных, из них 108 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. У остальных больных диагноз НФ I был исключен. При дифференциации медико-генетического обследования были верифицированы



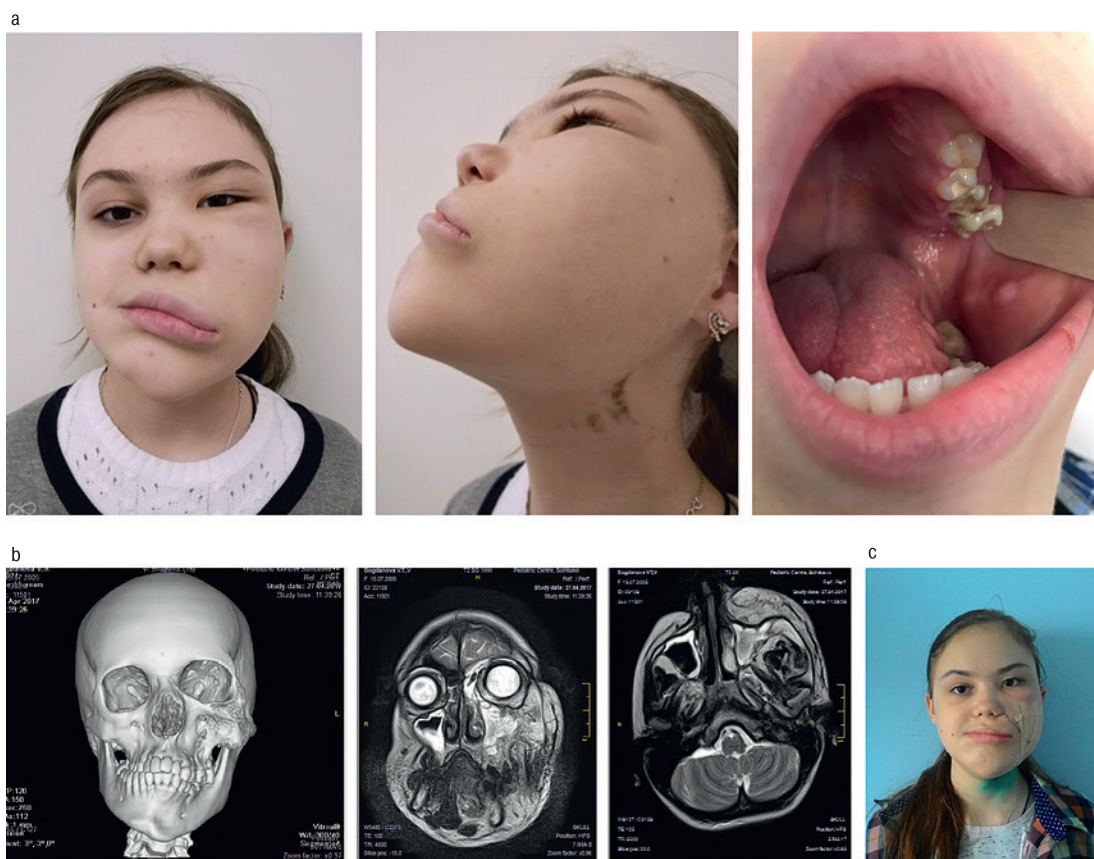


Рис. 4. Синдром Протея. Ранее ребенок неоднократно оперирован

а) до операции, б) 3D КТ и МРТ. При проведении КТ выявлена асимметрия и увеличение в объеме мягких тканей левой половины лица за счет гипертрофии жировой клетчатки. Левая скуловая кость, большое крыло клиновидной кости, альвеолярный отросток верхней челюсти вздуты, с участками диффузного снижения плотности и неравномерным истончением кортикальных пластинок. Заключение: КТ-признаки гемигипертрофии мягких тканей левой половины лица с вздутием и липидной перестройкой костных структур. При проведении МРТ выявлено увеличение объема мягких тканей левой половины лица за счет гипертрофии жировой клетчатки, инфильтрирующей мышцы и околоушную слюнную железу слева, с) после операции.

Fig. 4. Proteus syndrome. Previously, the child underwent repeated surgeries

(a) Before surgery, (b) 3D CT and MRI. CT scan revealed asymmetry and increased soft tissue volume in the left side of the face due to adipose tissue hypertrophy. The left zygomatic bone, ala major of the sphenoid bone, and the maxillary alveolar process were bulging, with areas of diffuse density reduction and irregular thinning of the cortical plates. Conclusions: CT-signs of hemihypertrophy of the left-sided soft tissues of the face with bulging and lipid rearrangement of bone structures. MRI revealed increased soft tissue volume of the left side of the face due to the hypertrophy of the adipose tissue infiltrating the muscles and parotid salivary gland on the left side, c) after surgery.

следующие диагнозы: туберозный склероз – 5 (3,5%), синдром Протея – 3 (2%) (рис. 4), синдром Клиппеля–Триноне–Вебера – 1 (0,7%), синдром Легиуса – 1 (0,7%), липоматоз – 2 (1,8%), гемигипертрофия лица – 3 (2,7%), сосудистые мальформации – 7 (4,9%) и НФ II – 3 (2%).

Распределение больных по анатомическим поражениям: лицо – 23 больных, шея – 30, голова и шея – 43, другие области тела – 21 пациент.

Данным больным было проведено следующее лечение: в группу А входили 70 пациентов, которым было проведено только хирургическое удаление нейрофибром, в группу В входили пациенты с комбинированным лечением – терапия сиралимусом/ботулинотерапия с последующим хирургическим удалением (35 человек), а в группу С – больные, которым была проведена только ботулинотерапия (12 человек). Следует отметить, что данная группа находится под наблюдением до настоящего времени (табл. 1).

Диагноз устанавливали на основании постоянных признаков НФ – триады Дарие (Darae) [2, 6] (рис. 5):

- типичные пигментные пятна на коже («кофе с молоком»);
- своеобразные опухоли кожи и подкожной клетчатки;
- опухоли нервных стволов.

В 1987 г. Международным комитетом экспертов по НФ было рекомендовано определять диагноз НФ I, если у пациента обнаруживалось не менее двух из семи перечисленных ниже критериев (рис. 1):

- наличие у родственников первой степени родства НФ I (рис. 6 а, б);
- пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», обнаружение не менее 5 пятен диаметром более 5 мм у детей допубертатного периода и не менее 6 таких пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном периоде;
- симптом Кроува (Crowe) – диффузная пигментация (по типу веснушек) подмышечных областей или крупных складок;

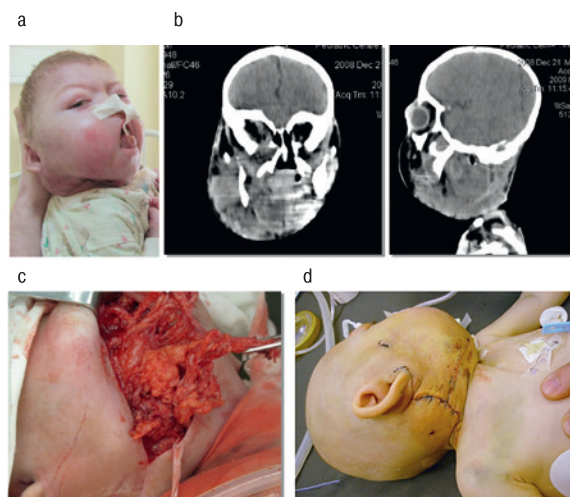


Рис. 5. Ребенок в возрасте 3 месяцев с триадой Дарье а) типичные пигментные пятна на коже («кофе с молоком»), б) в правой половине лица и шеи определяется мягкотканое образование, верхняя граница на уровне правого наружного прохода, нижняя граница на уровне С6–7 позвонков. Образование располагается паравертебрально, позвонки без деструктивных изменений. Структура образования довольно однородная, плотностные показатели в нативную фазу в пределах 33–38 ед.НУ., после в/в контрастного усиления плотность повысилась до 68–74 ед.НУ. В толще образования в артериальную фазу визуализируются мелкие ветви внутренней сонной артерии. Отмечается выбухание правого глазного яблока кнаружи. При КТ-ангиографии сосуды шеи имеют нормальный ход и диаметр, не сдавлены, прорастания в сосуды не отмечается. Заключение: объемное правого зрительного нерва, ретробульбарного пространства и правого кавернозного синуса, объемное образование правой половины лица и шеи, с) опухоли нервных стволов, д) ребенок сразу после проведенного хирургического лечения.

Fig. 5. Child at 3 months of age with Darae triad (a) Typical pigmented spots on the skin (“Café-au-lait”), (b) a soft tissue mass is defined in the right half of the face and neck, with the upper border at the level of the right external auditory canal, the lower border at the level of C6–7 vertebrae. The mass is located paravertebrally, the vertebrae have no destructive changes. The structure of the mass is relatively homogeneous, in the native phase, the density values were 33–38 units HU, after IV contrast enhancement, the density increased to 68–74 units HU. Small branches of the internal carotid artery were visualized throughout the mass in the arterial phase. The right eyeball is bulging outward. CT-angiography showed normal course and diameter of the neck vessels, no compression, no vascular invasion is noted. Conclusions: a mass involving the right optic nerve, retrobulbar space, and right cavernous sinus, a mass of the right side of the face and neck, c) tumors of the nerve trunks, d) the child immediately after the surgical treatment.



Рис. 6. НФ I у матери (а, б) и ребенка (с, д) Состояние после первого этапа лечения – удаления нейрофиброматозной ткани задней поверхности шеи и спинномозгового канала (е). Fig. 6. NF I in the mother (a, b) and the child (c, d) Condition after the first stage of treatment – removal of neurofibromatous tissue of the posterior surface of the neck and spinal canal (e).

- новообразования центральной нервной системы;
- узелки Лиша (Lisch) на радужке;
- множественные периферические нейрофибромы кожные, подкожные и плексиформные (рис. 7);
- аномалии костей (череп, позвоночника – сколиоз, кифосколиоз, аномалии трубчатых костей.

В дальнейшем рекомендовано проводить молекулярно-генетические исследования.

Дополнительные методы диагностики:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным методом.
- МР- ангиография является ценным методом в оценке васкулопатии.
- Компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография.
- Гистологическое исследование и иммуногистохимия.
- Проведение молекулярно-генетической диагностики.
- Проведение перинатальной ДНК-диагностики или пресимптоматическое тестирование технически возможны в случае семейного поражения.

## Результаты и их обсуждение

У обследованных 117 пациентов, из них 108 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, процент наследования НФ 1 и спонтанной мутации гена 17 пары хромосомы длинного плеча состав-

Таблица 1. Распределения больных по видам оказанного лечения  
Table 1. Distribution of the patients according to the type of treatment provided

Пол Sex	Группа А n=70/дети 57 Group A n=70/children 57	Группа В n=35/дети 17 Group B n=35/children 17	Группа С n=12/дети 5 Group C n=12/children 5
Женский Female	37/28	17/8	7/3
Мужской Male	33/29	18/9	5/2



Рис. 7. а) ребенок с плексиморфной нейрофибромой, диагноз верифицирован в возрасте 3 лет, б) удаление нейрофибромы, с) после удаления нейрофибром, д) отсутствие рецидива спустя 7 лет после удаления нейрофиброматозной ткани, планируется коррекция крыла носа.  
Fig. 7. (a) A child with plexiform neurofibroma, diagnosis verified at the age of 3 years, (b) removal of the neurofibroma, (c) after the neurofibroma excision, (d) no recurrence 7 years after removal of the neurofibromatous tissue, nasal alarplasty planned.

лял 50 на 50%. Гендерных отличий у исследуемых пациентов, имеющих сопутствующие НФ I заболевания, не наблюдалось (табл. 2, 3).

У 40 (34,2%) пациентов наблюдался гипертензионно-гидроцефальный синдромокомплекс, проявляющийся пароксизмами головной боли, тошнотой и рвотой, данный симптомокомплекс подтверждался данными эхоэнцефалоскопии и КТ черепа.

Анализ показал преобладание у больных НФ I младшей возрастной группы плексиморфных нейрофибром, тогда как у

старшей возрастной группы больных – кожных нейрофибром (табл. 4).

По данным наших исследований, при аномалии черепа за счет внутрикостного поражения наблюдалось истончение кортикального слоя, вздутие кости, в частности в нижней челюсти, увеличение объема альвеолярных отростков челюстей и размера зубов на стороне поражения, частичная адентия с беспорядочным расположением непрорезавшихся зубов в теле челюсти, что диагностировали при 3D КТ костей лицевого черепа. Нередко

Таблица 2. Характеристика неврологических нарушений у детей при НФ-I (n=108)  
Table 2. Characteristics of neurological disorders in children with NF-I (n=108)

Патологические состояния и нозологические формы <i>Pathological conditions and nosological forms</i>	Число больных <i>Number of patients</i>
Гипертензионно-гидроцефальный синдром <i>Hypertension-hydrocephalus syndrome</i>	40 (34,2)
Эпилепсия <i>Epilepsy</i>	12 (10,3)
Фебрильные судороги <i>Febrile seizures</i>	11(9,4)
Олигофрения <i>Oligophrenia</i>	9 (7,7)
Энурез <i>Enuresis</i>	2 (1,7)
Логоневроз <i>Logoneurosis</i>	1 (0,8)
Энурез <i>Enuresis</i>	1 (0,8)
Синдром дефицита внимания <i>Attention deficit disorder</i>	1 (0,8)



**Таблица 3. Сопутствующие заболевания у детей с НФ-I**  
**Table 3. Concomitant diseases in children with NF-I**

Сопутствующие заболевания <i>Concomitant diseases</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	Женщины <i>Females</i>	Мужчины <i>Males</i>
Сколиоз, n (%) <i>Scoliosis, n (%)</i>	27 (23,1)	8 (6,8)	19 (16,2)
Костная деформация, n (%): -лицевой и мозговой отделы черепа; -сочетанная с деформацией грудной клетки и позвоночника <i>Bone deformity, n (%):</i> - <i>facial and cerebral parts of the skull;</i> - <i>combined with deformities of the thorax and spine</i>	117 (100)	58 (49,6)	59 (50,4)
Астигматизм, n (%) <i>Astigmatism, n (%)</i>	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
Атрофия дисков зрительного нерва, n (%) <i>Optic disc atrophy, n (%)</i>	2 (1,7)	2 (1,7)	0
Отслойка сетчатки, n (%) <i>Retinal detachment, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Ангиопатия сетчатки, n (%) <i>Retinal angiopathy, n (%)</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Косоглазие на оба глаза, n (%) <i>Bilateral strabismus, n (%)</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Косоглазие на один глаз, n (%) <i>Unilateral strabismus, n (%)</i>	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
Односторонний птоз, n (%) <i>Unilateral ptosis, n (%)</i>	3 (2,6%)	1 (0,8)	2 (1,7)
Двусторонний птоз с гипертелоризмом, n (%) <i>Bilateral ptosis with hypertelorism, n (%)</i>	2 (1,7)	2 (1,7)	0
Миопатия, n (%) <i>Myopathy, n (%)</i>	8 (6,8)	5 (4,3)	3 (2,6)
Нейродермит, n (%) <i>Neurodermitis, n (%)</i>	4 (3,4)	1 (0,8)	3 (2,6)
Ихтиоз, n (%) <i>Ichthyosis, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Порок сердца, n (%) <i>Cardiac defect, n (%)</i>	3 (2,6)	1 (0,8)	2 (1,7)
Тетрапарез, n (%) <i>Tetraparesis, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Односторонняя тугоухость, n (%) <i>Unilateral hearing loss, n (%)</i>	7 (5,9)	4 (3,4)	3 (2,6)
Двусторонняя тугоухость, n (%) <i>Bilateral hearing loss, n (%)</i>	4 (3,4)	1 (0,8)	2 (1,7)
Внутричерепная гипертензия, n (%) <i>Intracranial hypertension, n (%)</i>	15 (12,8)	7 (5,9)	8 (6,8)

наблюдалось недоразвитие мышечного и венозного отростков нижней челюсти, уменьшение размеров ветви и тела челюсти. Также выявлялась асимметрия черепа, особенно костей лица:

уменьшение размеров лицевых костей всей половины черепа на стороне поражения и перестройка костной структуры по типу гипертрофического остеопороза, недоразвитие скуловой кости

**Таблица 4. Возрастные особенности локализации нейрофибром (n=117)**  
**Table 4. Age-specific localization of neurofibromas (n=117)**

Возраст, лет/число больных, n (%) <i>Age, years/number of patients, n (%)</i>	Кожные нейрофибромы, n (%) <i>Cutaneous neurofibromas, n (%)</i>	Подкожные нейрофибромы, n (%) <i>Subcutaneous neurofibromas, n (%)</i>	Плексиформные, n (%) <i>Plexiform, n (%)</i>
0–3/20 (17,1)	1 (0,8)	8 (6,8)	11 (9,4)
4–7/35 (29,9)	3 (2,6)	12 (10,3)	20 (17,1)
8–11/20 (17,1)	5 (4,3)	7 (5,9)	8 (6,8)
12–15/22(18,8)	10 (8,5)	7 (5,9)	5 (4,3)
16–18/11 (9,4)	10 (8,5)	1 (0,8)	0
Старше 18–75 лет/(7,7) <i>Older than 18 to 75 years/(7.7)</i>	8 (6,8)	1 (0,8)	0
Итого: 0–75/117 (100) <i>Total: 0-75/117 (100)</i>	37 (31,6)	36 (30,8)	44 (37,6)



Рис. 8. а) ребенок в возрасте 3 месяца с неустановленным диагнозом при обращении в поликлинику, б) ребенок в НПЦ специализированного медицинского помощи детям им. Ф.В. Войно-Ясенецкого в возрасте 2,5 года с установленным диагнозом, в) ребенок на операционном столе, схематически показаны линии разрезов, д) ребенок сразу после операции, е) период наблюдения за ребенком составлял 7 лет, в течение указанного срока рецидив не выявлен.

и истончение скуловой дуги на стороне поражения, асимметрия и дисплазия крыла клиновидной кости.

Генерализация процесса, которая приводила к обширным анатомо-функциональным (нарушение дыхания, глотания, потеря зрения) и эстетическим нарушениям, была обусловлена несвоевременно установленным либо неправильным диагнозом в первичном звене медицинской помощи (рис. 8).

При ранней диагностике НФ I и максимально возможном радикальном удалении нейрофиброматозных тканей в области головы и шеи мы не отмечаем рецидива опухоли. Наблюдения за больными составляет 10 лет. Лечение проводили у всех больных сразу после верификации диагноза. В период гормональной активности мы рекомендуем воздержаться от хирургического лечения и проводить ботулинотерапию.

До настоящего времени «золотым» стандартом лечения является хирургическое удаление нейрофибром – энуклеация (вылушивание, удаление терапии по) нейрофиброматозной ткани. При плексиморфных нейрофибромах лица и шеи мы удаляем нейрофибромы с сохранением непораженных тканей. Применение медикаментозной терапии позволяет контролировать агрессивный рост нейрофиброматозной ткани в период активного гормонального фона, а ботулинотерапия уменьшает болевой синдром в области неврофибром. Более развернутые результаты мы опубликуем после окончания исследований. При ранней верификации диагноза, хирургическом лечении прогноз для жизни благоприятный.

## Заключение

НФ I является тяжелым наследственным заболеванием, приводящим к тяжелым анатомо-физиологическим и эстетическим нарушениям. Мы считаем, что хирургическое лечение необходимо проводить после установления диагноза, а в период активной гормональной перестройки применять консервативную терапию. На данный момент идет разработка новых препаратов для лечения НФ I, большие перспективы дает экспериментальный препарат компании AstraZeneca селуметиниб, который получил статус орфанного лекарственного средства от американского регулятора в области здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *New Engl. J. Med.* 2017;375(26):2550–60.
- Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996;33:2–17.
- Riccardi V.M., Eichner J.E. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis.* Baltimore. Johns Hopkins University Press, 1986.
- Scheithauer W., Tensch E. M., Stiefenelli N., Lathan B. In vitro evaluation of the anticancer drug modulatory effect of hyaluronidase in human gastrointestinal cell lines. *Anticancer Res.* 1988;8(3):391–5.
- Filipova M.G., Mozolevsky Yu.V., Parenkova T.V. Varying expression of the neurofibromatosis gene. *Genetika.* 1994;30:166. [Филипова М.Г., Мазолевский Ю.В., Паренькова Т.В. Варьирующая экспрессия гена нейрофиброматоза. *Генетика.* 1994;30:166 (In Russ.).]
- Russell J., Cohn R. *Нейрофиброматоз I мена.* USA, 2012. С. 5–8.
- Riccardi V.M. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma associated pain and itching. *Arch. Dermatol.* 1993;129(5):577–81.
- Mashour G.A., Driever P.H., Hartmann M., et al. Circulating Growth Levels Are Associated with Tumorigenesis in Neurofibromatosis Type 1. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:5677–83.
- Camisa Ch., Eisenstat B., Ragaz A. Functions of some vitamins. *J. Amer. Dermatol.* 1982;6:620.
- Gozuacik D., Akkoc Y., Ozturk D.G., Kocak M. Autophagy – regulating microRNAs and cancer. *Front. Oncol.* 2017;7:65.
- Cataloge. Novocastra Laboratories Ltd. 2002. 184 p.
- Ducatman B.S., Scheithauer B.W., Piepgras D.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57(10):2006–21.
- Kranenburg O., Gebbink M.F., Voest E.E. Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1654(1):23–37.
- Korf B.R. Plexiform neurofibromas. *Am. J. Med. Genet.* 1999;89:31–37.
- Ayarpadikannan S., Lee H.E., Han K., Kim H.S. Transposable element – driven transcript diversification and its relevance to genetic disorders. *Gen.* 2015;558(2):187–94.
- Stark M.S. Bonazzi V.F. Boyle G.M., et al. miR – 514f regulates the tumor suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(19):17753–63.
- Ferner R.E. Neurofibromatosis type I. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007;15(2):131–38.
- Gaidar B.V., Khilko V.A. *Practical neurosurgery.* St. Petersburg, 2002. pp. 424–25. [Гайдар Б.В., Хилько В.А. *Практическая нейрохирургия.* СПб., 2002. С. 424–25 (In Russ.).]
- Gutmann D.H., McLellan M.D., Hussain I., et al. Somatic neurofibromatosis type I (NF1) inactivation characterizes NF1 – associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res.* 2013;23(3):431–9.
- Korf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type I. *Oncologist.* 2000;5:477–85.



21. Lee M.J., Stephenson D.A. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr. Opin. Neurol.* 2007;20(2):135–41.
22. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J. Child Neurol.* 1993;8(4):395–402.
23. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat. Rev. Cancer.* 2015;15(5):290–301.
24. Russell J., Cohn R. Neurofibromatosis type 1. USA, 2012. Pp. 5–8.
25. Rasmussen L., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151:33–40.
26. Widemann B.C., Dombi E., Gillespie A. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro. Oncol.* 2014;16(5):708–18.
27. Yip Y.S., McPherson J.R., Ong C., et al. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873–92.
28. Badalyan L.O. *Neuropathology.* M., 1987. pp. 227–28. [Бадалян Л.О. *Невропатология.* М., 1987. С. 227–28 (In Russ.)].
29. Belogurova M.V. *Pediatric oncology.* St. Petersburg, 2002. pp. 222–26. [Белогурова М.В. *Детская онкология.* СПб., 2002. С. 222–26 (In Russ.)].
30. Kozlov A.V. *Surgery of tumors of the base of the skull.* Moshaysk, 2004. pp. 166–69. [Козлов А.В. *Хирургия опухолей основания черепа.* Можайск, 2004. С. 166–69 (In Russ.)].
31. Lyubchenko L.N., M.G. Filippova. Neurofibromatosis type 1: diagnosis, molecular mechanisms and new approaches to treatment. *Detskaya Onkologiya.* 2012;1. [Любченко Л.Н., М.Г. Филиппова. *Нейрофиброматоз 1 типа: диагностика, молекулярные механизмы и новые подходы к лечению.* Детская онкология. 2012;1 (In Russ.)].
32. Makurdunyan L.A. The effectiveness of complex methods of treatment of patients with neurofibromatosis type 1. Thesis. 14.00.11 – skin and venereal diseases. M., 2003. pp. 18, 29, 87. [Макурдунян Л.А. *Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом 1 типа.* Д. 14.00.11 – кожные и венерические болезни. М., 2003. С. 18, 29, 87 (In Russ.)].
33. Melnikov R.A., Kitaev V.V. *Neurofibromatosis.* M., 1981. pp. 310–11. [Мельников Р.А. *Китаев В.В. Нейрофиброматоз.* М., 1981. С. 310–11 (In Russ.)].
34. Mordovets V.N., Mordovitsa V.V. Hereditary diseases and malformations of the skin. M., 2004. pp. 35–40. [Мордовец В.Н., Мордовцева В.В. *Наследственные болезни и пороки развития кожи.* М., 2004. с. 35–40 (In Russ.)].
35. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. *Uspehi Molekularnoj Onkologii (Advances in Molecular Oncology).* 2017;3:37–47. [Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. *Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа.* Успехи молекулярной онкологии. 2017;3:37–47 (In Russ.)].
36. Pechatnikov L.M., Zhilyaev E.V., Zolotova L.V., Kalacheva I.M. About autoimmune pathology in Recklinghausen neurofibromatosis. *Klinicheskaya Medicina (Clinical Medicine).* 1989;8:97–99. [Печатников Л.М., Жильев Е.В., Золотова Л.В., Калачева И.М. *Об аутоиммунной патологии при нейрофиброматозе Реклингхаузена.* Клиническая медицина. 1989;8:97–99 (In Russ.)].
37. Sakhanova A.Sh., Kenzhebaeva K.A., Babiy D.V., etc. Neurofibromatosis in children. *Medicina i Ekologiya (Medicine and Ecology).* 2017;1:47–50. [Саханова А.Ш., Кенжебаева К.А., Бабий Д.В. и др. *Нейрофиброматоз у детей.* Медицина и экология. 2017;1:47–50 (In Russ.)].
38. Stepanova E.V., Lichinitser M.R. Molecular biological markers of neurofibromatosis type 1. *Sarkomi Kosteĭ, Myagkih Tkanej i Opuholi (Sarcomas of bones, soft tissues and tumors.)* 2010;4:55–58. [Степанова Е.В., Личиницер М.Р. *Молекулярно-биологические маркеры нейрофиброматоза 1 типа.* Саркомы костей, мягких тканей и опухоли. 2010;4:55–58 (In Russ.)].
39. Soloviev Yu.N. *Neurofibromas.* M., 1981. pp. 309–10. [Соловьев Ю.Н. *Нейрофибромы.* М., 1981. С. 309–10 (In Russ.)].
40. Suvorova K.N., Antonyev A.A. *Hereditary dermatoses.* M., 1977. pp. 138–41. [Суворова К.Н., Антоньев А.А. *Наследственные дерматозы.* М., 1977. С. 138–41 (In Russ.)].
41. Tabakova L.I. The state of the central, nervous, bone systems, calcium metabolism in neurofibromatosis in children and pathogenetic substantiation of ways of their therapeutic correction. Thesis. 14.00.09. “Pediatrics”. M., 1998. pp. 22, 56, 141. [Табакова Л.И. *Состояние центральной, нервной, костной систем, метаболизма кальция при нейрофиброматозе у детей и патогенетическое обоснование путей их терапевтической коррекции.* Д. 14.00.09. «Педиатрия». М., 1998. С. 22, 56, 141 (In Russ.)].
42. Tischendorf F.V. *Diagnosis by external signs.* M., 2008. pp. 173–86. [Тишendorf Ф.В. *Диагноз по внешним признакам.* М., 2008. С. 173–86 (In Russ.)].
43. Schneider N.A. Neurofibromatosis type 1: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, prognosis. *Mezhdunarodnij Nevrologicheskij Zhurnal (International Neurological Journal).* 2007. [Шнайдер Н.А. *Нейрофиброматоз 1-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз.* Международный неврологический журнал. 2007;5. (In Russ.)].

Поступила 11.11.21

Получены положительные рецензии 06.12.22

Принята в печать 15.12.22

Received 11.11.21

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.12.22

**Вклад авторов:** В.А. Заричанский, Е.А. Егизарян А.К., Т.З. Чкадуа – концепция и дизайн исследования, сбор материала. Г.В. Согочев – обработка материала, редактирование. В.А. Заричанский, А.К. Егизарян – статистическая обработка данных. В.А. Заричанский, А.К. Егизарян, Г.В. Согочев – написание текста.

**Contribution of the authors:** V.A. Zarichansky, A.K. Egiazaryan, T.Z. Chkadua – research concept and design, material collection. G.V. Sogachev – material processing, editing. V.A. Zarichansky, A.K. Egiazaryan – statistical data processing. V.A. Zarichansky, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev – text writing.

#### Информация об авторах:

Владимир Адамович Заричанский – д.м.н., ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-6772>.

Тамара Зурабовна Чкадуа – д.м.н., ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-8843>.

Ани Кареновна Егизарян – челюстно-лицевой хирург, ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: [e.ani.karenovna@mail.ru](mailto:e.ani.karenovna@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2497-630X>.

Гордей Викторович Согочев – ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: [sogachev98@icloud.com](mailto:sogachev98@icloud.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-8393>.

#### Information about the authors:

Vladimir Adamovich Zarichansky – Doctor of Medical Sciences, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-6772>.

Tamara Zurabovna Chkadua – Doctor of Medical Sciences, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-8843>.

Ani Karenovna Egiazaryan – Maxillofacial Surgeon, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. e-mail: [e.ani.karenovna@mail.ru](mailto:e.ani.karenovna@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2497-630X>.

Gordey Viktorovich Sogachev – Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. e-mail: [sogachev98@icloud.com](mailto:sogachev98@icloud.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-8393>.