

Клинические рекомендации

Нейрофиброматоз 1 типа

Кодирование по Международной Q85.0
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Союз педиатров России
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация медицинских генетиков
- Ассоциация травматологов-ортопедов России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	33
2.1 Жалобы и анамнез	35
2.2 Физикальное обследование.....	38
2.3 Лабораторные диагностические исследования	39
2.4 Инструментальные диагностические исследования	43
2.5 Иные диагностические исследования.....	49
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	54
3.1 Медикаментозное лечение.....	54
3.1.1 Лечение ПН	54
3.1.2 Лечение ГЗП.....	56
3.2 Хирургическое лечение	63
3.3. Лечение АНОНБП.....	63
3.4. Лечение ЗООПН	64

3.5. Лечение кожных нейрофибром.....	65
3.6. Лечение ортопедических проявлений.....	66
3.7. Лечение эндокринных нарушений.....	70
3.8. Лечение неврологических и психиатрических нарушений.....	70
3.9. Лечение психических нарушений и расстройств нейropsychического развития.....	71
3.10. Лечение болевого синдрома.....	71
3.11. Лечение снижения мышечной силы.....	73
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	74
4.1. Реабилитация лежачих пациентов.....	75
4.2. Реабилитация сидячих пациентов.....	77
4.3. Реабилитация ходячих пациентов.....	78
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	80
5.1 Медико-генетическое консультирование и обследование.....	80
5.2 Вакцинация.....	80
5.3 Общие принципы диспансерного наблюдения у пациентов с НФ1.....	81
5.4. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с глиомой головного мозга.....	83
5.5. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с кожной нейрофибромой.....	84
5.6. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с плексиформной нейрофибромой.....	84
5.7. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с орбитальной и периорбитальной ПН.....	85
5.8. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с ЗООПН и АНОНБП.....	86
5.9. Скрининг на фоне терапии селуметинибом.....	87
6. Организация оказания медицинской помощи.....	89
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	91
7.1. Оценка ответа на терапию.....	91
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	93

Список литературы.....	96
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	117
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	124
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	127
Приложение А3.1. Способы применения и инструкция по применению селуметиниба.....	127
Приложение А3.2. Возможные лекарственные взаимодействия при применении селуметиниба [281]	128
Приложение А3.3. Нежелательные явления при применении селуметиниба [281]	128
Приложение А3.4. Управление нежелательными явлениями (НЯ) на фоне терапии селуметинибом [281]	131
Приложение А3.5. Изменение дозы селуметиниба в зависимости от тяжести НЯ [281]	132
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	134
Приложение Б1. Алгоритмы действий врача при диагностике ПН	134
Приложение В. Информация для пациента	135
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	136
Приложение Г1. Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года.....	136
Приложение Г2. Поведенческая шкала FLACC (face, legs, activity, cry, consolability) для детей до 3 лет	138
Приложение Г3. Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера для детей от 3 до 7 лет.....	139
Приложение Г4. Шкала рук для детей старше 3 лет	139
Приложение Г5. Цветная шкала Эланда для детей от 3 до 7 лет (можно старше)	140
Приложение Г6. Визуально-аналоговая шкала для детей старше 7 лет	141
Приложение Г7. Шкала тактильной и визуальной оценки боли (Touch Visual Pain, TVP scale)....	141
Приложение Г8. Общие критерии токсичности Национального института рака США CTCAE v5.0 (дерматологическая токсичность)	143

Список сокращений

- АД — артериальное давление
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АМФ — аденозинмонофосфат
- АН — атипичные нейрофибромы
- АНОНБП — атипичная нейрофиброматозная опухоль с неопределенным биологическим потенциалом
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- ВЛС — врожденные ложные суставы
- ВЛСКГ — врожденный ложный сустав костей голени
- ВЛСП — врожденные ложные суставы и дефекты костей предплечья
- ВЧД — внутричерепное давление
- ГЗП — глиома зрительного пути
- ГС — глиома ствола
- ГТФаза (GTPase, GAP) — гуанозинтрифосфоатаза
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗНО — злокачественные новообразования
- ЗООПН — злокачественная опухоль из оболочки периферических нервов
- КР — клинические рекомендации
- КТ — компьютерная томография
- КФК — креатинфосфокиназа
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛФК — лечебная физкультура
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НФ1 — нейрофиброматоз 1 типа
- НФ2 — нейрофиброматоз 2 типа
- ПН — плексиформная нейрофиброма
- ППР — преждевременное половое развитие
- ПЭТ/КТ с ФДГ — позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой
- РАС — расстройство аутистического спектра
- СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности
- УЗИ — ультразвуковое исследование

ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ЦНС — центральная нервная система
ЭКГ — электрокардиография
ЭХО-КГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
CDKN2A — ингибитор циклин-зависимой киназы 2A
CDKN2B — ингибитор циклин-зависимой киназы 2B
CMMRD — Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome — синдром дефицита восстановления конституционального несоответствия
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — общие терминологические критерии нежелательных явлений
FA SI (focal areas of signal intensity) — фокальные области гиперинтенсивного сигнала
FNCCLC — Federation Nationale des Center de Lutte Contre le Cancer Sarcoma Group
IQ (intelligence quotient) — коэффициент интеллекта
TERT — обратная транскриптаза теломеразы
UBO (unidentified bright objects) — неопознанные яркие объекты

Термины и определения

Пенетрантность (лат. *penetrans* — *проникающий, достигающий*) — частота проявления аллеля определенного гена у разных особей родственной группы организмов, гомозиготных по этому гену. Количественно пенетрантность выражают в % особей, у которых данный аллель проявляется (100% — полная).

OMIM (англ. *Online Mendelian Inheritance in Man* — «Менделевское наследование у человека онлайн») — база данных генов человека, в которой представлена информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие.

Аденилатциклаза — фермент, катализирующий превращение АТФ в циклическую форму АМФ

Плейотропия — (от греч. «больше» и «поворачивать, превращать») — явление множественного действия гена. Выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков.

Резекция R0 — радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли.

Grade 1,2,3 — гистологическое стадирование сарком мягких тканей по системе FNCCLC

Ras/MAPK — один из ключевых и наиболее хорошо изученных сигнальных путей (англ. *mitogen-activated protein kinase*)

Akt/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы АКТ и mTOR,

ROCK/LIMK/cofilin — сигнальный путь

cAMP/PKA — сигнальный путь с участием протеинкиназы А и цАМФ-зависимой протеинкиназы

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Нейрофиброматозы — группа наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью. Общим клиническим проявлением нейрофиброматозов является формирование множественных опухолей в тканях нейроэктодермального происхождения. В настоящее время группа объединяет три нозологии, имеющие различную генетическую природу: нейрофиброматоз 1 типа (НФ1), нейрофиброматоз 2 типа и шванноматоз. Несмотря на частично пересекающийся фенотип пациентов, заболевания различны по спектру клинических проявлений, возрасту манифестации, тяжести течения и прогнозу качества жизни [1].

НФ1 — это мультисистемное генетическое заболевание, которое в основном ассоциируется с опухолевыми, кожными, неврологическими и ортопедическими проявлениями, также могут встречаться эндокринные и сосудистые нарушения; некоторые из них прогрессируют и приводят к значительной заболеваемости или смертности.

Пациенты с НФ1 имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей, их продолжительность жизни примерно на 10–15 лет меньше, чем в общей популяции [2–8]. Ретроспективное исследование популяции пациентов с НФ1 в Финляндии показало, что НФ1 сокращает продолжительность жизни женщин значительно больше, чем мужчин; продолжительность жизни сокращается на 16,5 лет у мужчин и на 26,1 лет у женщин с НФ1 [9].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НФ 1 является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью (100%). Риск наследования ребенком НФ1 при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, у обоих родителей — 75% при каждом деторождении. В 30–50% случаев заболевание является результатом спонтанной мутации (*de novo*). Этиологическим фактором являются мутации в гене *NF1*, расположенном на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2), OMIM 162200 [10–12].

Ген *NF1* был идентифицирован в 1990 г., является одним из крупнейших в геноме человека (280кб ДНК, 60 экзонов) [12] и характеризуется высокой частотой спонтанных

мутаций (> 2800 вариантов), расположенных практически во всех экзонах [13,14]. Ген *NF1* кодирует крупный цитоплазматический белок семейства белков-активаторов ГТФазы нейрофибромин (ОМIM 613113), состоящий из 2818 аминокислот с молекулярной массой 250–280 кДа. Нейрофибромин экспрессируется во всех тканях в разных концентрациях, но наиболее высокий уровень экспрессии имеет место в нейронах, Шванновских клетках, олигодендроцитах, а также мозговом веществе надпочечников, лейкоцитах, яйцках. Доказана его роль в регуляции многих фундаментальных клеточных процессов, таких как пролиферация, миграция и апоптоз клеток, рост нейритов (незрелые/развивающиеся нейроны), динамика цитоскелета и других, осуществляемых через сигнальные пути Ras/MAPK, Akt/mTOR, ROCK/LIMK/cofilin и cAMP/PKA [15]. Более 80% мутаций в гене *NF1* приводят к синтезу нефункционального белка нейрофибромина, либо к полному отсутствию транскрипта [13]. Нейрофибромин обладает онкосупрессорной активностью, являясь негативным регулятором Ras-опосредованного сигналинга в каскаде Ras-MAPK [15,16], его отсутствие приводит к активации сигналинга и туморогенезу.

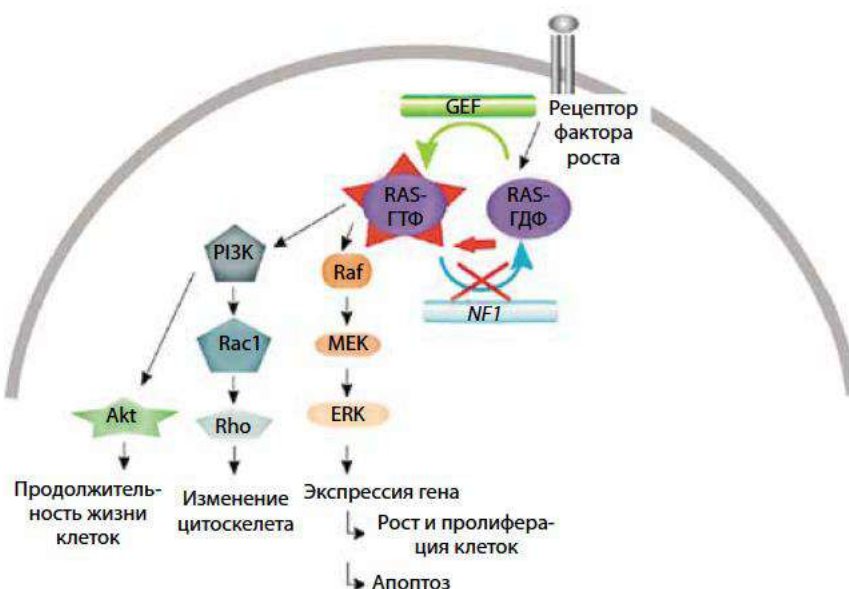


Рисунок 1. Схематическое изображение функции белка нейрофибромина [14].

Отдельным вариантом НФ1 являются его мозаичные формы (локализованный и генерализованный), возникающие в результате соматических мутаций на одном из этапов эмбриогенеза. Мозаичные формы определены как одна из причин фенотипической variability при НФ1 [15]. Риск передачи мутаций следующему поколению при мозаичной форме НФ1 составляет <50%; тем не менее в случае наследования мутации, у

потомства будет иметь место ее герминальный вариант и сопровождаться более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания [11].

В исследованиях было продемонстрировано наличие генофенотипических корреляций, позволяющих получить представление о клиническом течении, тяжести и прогнозе болезни [12,17–19]. Неясными остаются случаи различий в клинических проявлениях НФ1 у sibсов с однотипным вариантом герминальной мутации, что может определяться влиянием генов-модификаторов, которым свойственно усиливать или ослаблять эффект действия других генов [13,20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным большинства эпидемиологических исследований, распространенность заболевания составляет от 1/3000 до 1/6000 [21–24], а частота встречаемости при рождении — от 1/2558 до 1/3333 [9,21–23,25]. Последние данные показали, что НФ1 является гораздо более распространенным заболеванием, чем считалось ранее: частота рождения составляет 1:2000 [9], а распространенность — 1/4000 [24].

НФ1 является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом [1,26].

В России масштабные статистические исследования в отношении заболеваемости НФ1 отсутствуют. Исходя из данных о рождаемости в России, каждый год рождается около 530 детей с нейрофиброматозом 1 типа.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Q85.0 Нейрофиброматоз (незлокачественный)

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 1882 г. Riccardi классифицировал НФ на 8 типов на основании клинко-морфологических проявлений заболевания [27], однако в последнее время большая часть из них считается abortивными формами НФ1 и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяется [28].

В отдельную форму возможно выделить сегментарный нейрофиброматоз или соматический мозаицизм, возникающий в результате соматической мутации в гене *NF1* на ранних стадиях эмбрионального развития, когда типичные проявления НФ1 локализуются в одном или нескольких участках тела [29].

Согласно клинической классификации манифестации НФ1, предложенной Huson в 1994 г., симптомы разделяют на «главные», «минорные» и ассоциированные с ними осложнения. К «главным» симптомам относят специфичные для НФ1 в соответствии с диагностическими критериями Национального Института Здоровья (н-р: кожные проявления, опухоли оболочек периферических нервов и др.), к «минорным» — специфичные симптомы для НФ1, часто регистрируемые у больных, но не используемые в качестве диагностических критериев (н-р: макроцефалия, низкий рост). К осложнениям, ассоциированным с НФ1, относят возникающие в результате поражения нервной, скелетно-мышечной, мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, гастроинтестинальной систем и кожи [28].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НФ1 характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганностью поражений и высокой частотой осложнений, нередко являющихся жизнеугрожающими и приводящими к летальному исходу.

Симптомокомплекс при НФ1 включает [10]:

- кожные проявления:
 - гиперпигментированные макулы цвета «кофе с молоком» — как правило формируются в раннем возрасте;
 - веснушки (лентиго) в подмышечных и паховых областях;
- опухолевые проявления:
 - опухоли оболочек периферических нервов: кожные и подкожные нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы (ПН), атипичная нейрофиброматозная опухоль с неизвестным биологическим потенциалом (АНОНБП), злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов ЗООПН
 - опухоли центральной нервной системы, (глиомы низкой степени злокачественности, чаще — переднего зрительного пути [зрительный нерв,

хиазма, зрительный тракт], астроцитомы; реже — глиомы высокой степени злокачественности)

- другие типы злокачественных опухолей, ассоциированные с НФ1: саркомы мягких тканей, лейкозы (чаще ЮММЛ), гастроинтестинальная стромальная опухоль, рак молочной железы, феохромоцитома, карциноид двенадцатиперстной кишки
- неврологические и когнитивные проявления:
 - эпилепсия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, церебральная артериопатия, интеллектуально-мнестические нарушения, головные боли, нейропатические боли
- кардиоваскулярные проявления:
 - стеноз почечных артерий, легочная гипертензия
- офтальмологические проявления:
 - гамартомы радужной оболочки (узелки Лиша) — формируются с возрастом, как правило у детей школьного возраста, подростков; не влияют на зрение
 - нарушения зрения
- ортопедические проявления:
 - дисплазии костей
 - прогрессирующий сколиоз, кифоз, кифосколиоз
 - деформация грудной клетки (килевидная, воронкообразная)
 - псевдоартрозы (ложные суставы), деформации костей
- эндокринные проявления:
 - задержка/преждевременное половое созревания.

Клинические проявления НФ1 в разные возрастные периоды жизни представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические проявления НФ1 в разные возрастные периоды [30,31]

Клинические признаки	Встречаемость признака (на 100% пациентов указанного в столбце 3 возраста)¹	Типичный возраст начала	Комментарий
-----------------------------	---	--------------------------------	--------------------

Клинические признаки	Встречаемость признака (на 100% пациентов указанного в столбце 3 возраста)¹	Типичный возраст начала	Комментарий
Пигментные пятна цвета «кофе с молоком»	>99%	Младенчество и детство	Увеличиваются по количеству и размеру в течение первых нескольких лет жизни; пятна исчезают у пожилых людей.
Веснушки (в зонах кожных складок — паховые и ягодичные складки, подмышечные впадины)	85%	Младенчество и раннее детство	Частота увеличивается с возрастом (в детстве)
Гамартомы радужной оболочки (узелки Лиша)	>95%	С рождения до 6 лет	Частота увеличивается с возрастом (в детстве)
Хориоидальные аномалии/ нарушения	82–98%	С рождения до 6 лет	Увеличиваются по количеству и размеру (в детстве)
Глиома зрительных путей	15–20%	С рождения до 6 лет	У взрослых частота ниже
Неоптическая глиома	2–5%	В любом возрасте	У детей частота ниже, чем у взрослых
Кожные нейрофибромы	99%	Подростковый возраст	Нечасто в детстве; <i>изменяются</i> ↑ по размеру и количеству на протяжении всей жизни
Узловые нейрофибромы (подкожные или глубокие)	~15%	Подростковый возраст	Представленная частота — при клиническом осмотре; частота на МРТ — в 2–3 раза выше

Клинические признаки	Встречаемость признака (на 100% пациентов указанного в столбце 3 возраста)¹	Типичный возраст начала	Комментарий
Плексиформная нейрофиброма (ы)	~30%	Младенчество (иногда врожденные) или детство	Представленная частота — при клиническом осмотре; частота на МРТ составляет ~ 50%
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	8–13%	Подростковый возраст и взрослые	Распространенность в cross-sectional (поперечных исследованиях) 2%–5% после 12 лет
Интеллектуальная недееспособность	4–8%	Детство	Сохраняется на протяжении всей жизни
Проблемы (трудности) с обучением	50–60%	Детство	Сохраняется на протяжении всей жизни
Проблемы с поведением	30–67%	Детство	
Судороги	6–7%	В любом возрасте	
Дисплазия длинных трубчатых костей	2%	Младенчество (врожденные)	
Дистрофический сколиоз	5%	6–10 лет	Быстро прогрессирующий сколиоз вследствие дисплазии позвонков
Недистрофический сколиоз	5%	Подростковый возраст	Сколиоз легкой степени без аномалий позвонков
Остеопороз	~20%	С возраста 40–65 лет	Остеопения встречается часто, в любом возрасте; Остеопороз возникает раньше

Клинические признаки	Встречаемость признака (на 100% пациентов указанного в столбце 3 возраста) ¹	Типичный возраст начала	Комментарий
			по сравнению с общей популяцией, но редко — у детей и нечасто — у молодых людей
Артериальная гипертензия	≥15–20%	В любом возрасте	Распространенность выше у взрослых, чем у детей

I. Кожные проявления

Пигментные изменения кожи являются наиболее характерным симптомом НФ1 у детей.

Пятна цвета «кофе с молоком» являются первым и постоянным симптомом НФ1, встречаются в 95% случаев. Манифестируют в раннем возрасте. Представляют собой плоские, однородные по структуре пятна от светло-бежевого до темно-коричневого цвета, округлой или овальной формы с ровными краями и четкими границами. Размеры могут варьировать в зависимости от возраста пациента, как правило характерно увеличение размеров пропорционально росту ребенка [32]. При морфологическом исследовании обнаруживают диффузное скопление в сосочковом слое дермы меланоцитов с включениями меланина в цитоплазме. Количество пятен цвета «кофе с молоком» не является предиктором тяжести течения заболевания.

Веснушки (лентиго) в подмышечных и паховых областях (признак Кроува) представляют собой мелкие (1–2 мм) пигментированные макулы, расположенные в кожных складках (подмышечная, паховая область, под молочными железами), как правило манифестирующие в возрасте 3–5 лет, имеют место у 20–90% пациентов с НФ1. Солнечное излучение не является провоцирующим фактором их возникновения, в отличие от обычных веснушек (лентиго).

Другими более редкими кожными изменениями, регистрируемыми при НФ1, являются ювенильные ксантогранулемы и анемичный невус. Ювенильные

ксантогранулемы (до 37% случаев у детей) — мелкие, безболезненные восковидные желтоватые папулы/ узелки, формирующиеся у детей младшего возраста, наиболее часто локализующиеся в области волосистой части головы, туловища. Характерно спонтанное исчезновение. У пациентов с НФ1 и множественными ксантогранулемами в 20–30 раз выше риск развития ЮММЛ. Анемичный невус встречается у половины пациентов с НФ1, более часто у мальчиков и представляет собой изолированное плоское гипопигментированное пятно с четко очерченной границей, размерами 5–10 см, не меняющее цвет при трении. Может являться одиночным или множественным, располагаясь на любом участке тела. Как правило появляется с рождения или в раннем детстве и меняется в течение жизни [33].

Кожный зуд является частым проявлением НФ1, имеет место у 20% пациентов с НФ1, при этом значимо нарушает качество жизни.

Пятна цвета «кофе с молоком» могут встречаться и при других синдромах. В связи с чем, при наличии нехарактерных пятен и недостаточного количества клинических критериев для постановки диагноза НФ1, необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими синдромами, также характеризующиеся пятнами цвета «кофе с молоком»: НФ2 типа, синдром Легиуса, синдром Маккьюна-Олбрайта, CMMRD и другими мультисистемными заболеваниями.

II. Опухолевые проявления

Опухолевый синдром, ассоциированный с НФ1, различается по степени выраженности, гистологическим вариантам опухолей, их локализации, прогнозу. Отмечена взаимосвязь манифестации опухолей и возрастом пациентов. Появление кожных нейрофибром редко регистрируется у детей до 7 лет, в 44% случаев отмечается в позднем пубертате и до 19 лет, в 85% — в возрасте 20–29 лет, в 94% — старше 30 лет. ПН имеют место у 20–50% пациентов, при этом в большинстве случаев являются врожденными или развиваются у пациентов раннего возраста [34]. Число случаев глиом низкой степени злокачественности у пациентов с НФ1 варьирует от 5 до 20% случаев в зависимости от локализации (зрительные пути, гипоталамус, задняя черепная ямка, ствол головного мозга и др.) и регистрируются в различных возрастных категориях [35].

Таблица 2. Сравнение частоты развития злокачественных опухолей при НФ1 и в общей популяции

Вид опухоли	Частота развития	Частота развития
--------------------	-------------------------	-------------------------

	при НФ1, %	в общей популяции, %
ЗООПН	5,0–10,0	0,001
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	3,9–25,0	0,0001
Рак молочной железы	18,5	9
Рабдомиосаркома	1,4–6,0	0,000003
Лейкоз	2,0	0,01
Карциноидные опухоли	1,0	0,00003
Феохромоцитома	0,1–5,7	0,00008

Ожидаемая продолжительность жизни людей с НФ1 на 8–15 лет меньше средней [1], что прежде всего ассоциировано с прогрессированием опухолевого синдрома и/или возникновением ЗООПН. Отмечается драматическое увеличение показателя смертности у пациентов с НФ1, начиная с подросткового возраста, при этом 1/3 случаев летальных исходов будет приходиться на возраст до 40 лет. У пациентов после достижения возраста 50 лет при отсутствии развития тяжелых осложнений, ассоциированных с НФ1, высока вероятность нормальной продолжительности жизни [36].

А) Опухоли периферической нервной системы

Нейрофибромы — доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов, являются характерным симптомом НФ1.

Кожные нейрофибромы представляют собой округлые узелки мягко-эластичной консистенции, расположенные на и/или в толще кожи на оболочках мелких нервных стволов, синюшно-красного и/или цвета нормальной кожи.

Подкожные нейрофибромы расположены в дерме, прилегают к подкожным нервам с прямым вовлечением нервных корешков и путей, что часто сопровождается локальным болевым синдромом. Как правило возникают у подростков и свойственно увеличение их числа с возрастом пациента. Провоцирующим фактором роста нейрофибром могут являться гормональные изменения — пубертат, беременность. Как правило инициальной локализацией является туловище и далее распространяются на конечности, шею, лицо. Размеры и количество могут значительно варьировать. Гистологически представлены шванновскими клетками, фибробластами, периневральными клетками, коллагеном; строма инфильтрирована мастоцитами. Часто сопровождаются зудом кожи, тем самым оказывая

негативное влияние на качество жизни пациентов. Отсутствует риск злокачественной трансформации [10].

Плексиформная нейрофиброма (ПН) — доброкачественная опухоль периферической нервной системы, встречается у 30–50 % пациентов с НФ1. Большинство из ПН — врожденные [37,38]. Данная опухоль является нетипичным гистологическим вариантом нейрофибромы, характеризуется крупными размерами и диффузным ростом с вовлечением нервных узлов, сплетений и ветвей, часто выходя за пределы эпинеурия в окружающие ткани [39]. Термин «плексиформная» происходит от лат. «plexus» — сплетение и «formis» — подобный. Для данных опухолей характерна манифестация в раннем возрасте: в ряде случаев новообразования присутствуют с рождения [26].

ПН могут иметь любую локализацию, за исключением головного и спинного мозга. При локализации в полостях опухоль часто не удается выявить при клиническом осмотре, в связи с чем необходимо проведение инструментальной диагностики [40].

Размер и локализация опухоли определяют тяжесть клинических проявлений. Опухоли большого размера могут приводить к утолщению и деформации нерва, что оказывает влияние на структуру близлежащих костей, кожи и мышц. Нередко ПН приводят к развитию выраженного болевого синдрома, ограничению подвижности, потере зрения и слуха. Также данные опухоли могут оказывать компрессионное воздействие на близлежащие органы, нарушая их нормальную функцию [41–43]. Только в ~15% случаев ПН может быть радикально хирургически удалена. Но даже когда операция возможна, опухоли часто рецидивирует после проведения операции [44].

Большинство ПН являются доброкачественными, однако данные новообразования имеют потенциал к трансформации в ЗООПН. Как правило, процесс трансформации происходит в отдельной части ПН и диагностируется не своевременно. Ассоциированные с НФ1 ЗООПН характеризуются плохим прогнозом выживаемости, как вследствие недостатка эффективных методов лечения, так и по причине поздней диагностики [45,46].

Особенности клинических проявлений ПН [10]:

- Большая вариабельность тяжести и симптомов;
- Дебют клинических проявлений — врожденные, ранний детский возраст;
- Максимальные темпы роста — детский и подростковый возраст;
- Локализация в области лица и шеи — редко после 1-го года жизни, другие — редко после подросткового возраста;
- Развиваются на крупных нервах, приводя к нарушению их функций;
- Достигают больших размеров, имеют причудливые формы;

- Характерно изменение цвета и текстуры вышележащих участков кожи.

Спектр возможных осложнений, ассоциированных с прогрессированием ПН в зависимости от локализации:

- Косметические дефекты;
- Давление на периферические нервы, вызывая неврологические симптомы (онемение, паралич мышц и т. д.)
- Хронический болевой синдром;
- Кровотечения;
- Разрушение костной ткани;
- Нарушение функции пораженного органа;
- Трансформация в ЗООПН (10–15%), чаще в возрасте 15–40 лет.

Атипичное нейрофиброматозное новообразование с неопределенным биологическим потенциалом (АНОНБП) — ассоциированы с риском развития ЗООПН, в связи с чем требуют тщательного клинического наблюдения и регулярных МРТ-исследований для оценки их размеров и характеристик [47,48]. Хирургическое вмешательство должно проводиться при наличии выраженного болевого синдрома и прогрессирующих неврологических симптомов [49]. Гистологически имеют более клеточную структуру и признаки атипии, в отличие от нейрофибром; большинство АНОНБП накапливают ФДГ на ПЭТ/КТ.

Делеция в 9p21.3, включающая гены CDKN2A/2B, была обнаружена в 15/16 (94%) АНОНБП и в 16/23 (70%) ЗООПН высокой степени, но не в ПН; это подтверждает гипотезу о том, что АНОНБП являются предшественниками ЗООПН, а делеция CDKN2A/2B является первым шагом на пути туморогенеза [50]. Это делает раннее выявление и лечение АНОНБП возможной стратегией профилактики ЗООПН [51].

Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов

ЗООПН является агрессивным вариантом саркомы мягких тканей с различной степенью злокачественности (Gr1-3, FNCLC). У пациентов с НФ1 совокупный риск развития ЗООПН в течение жизни составляет 8–16%, возникает в основном в возрасте 20–35 лет, однако также встречается в детском возрасте [6,52–55]. Большинство ЗООПН у пациентов с НФ1 развиваются из предсуществующих ПН или АНОНБП, которые подверглись малигнизации [52,56,57]. Риск злокачественной трансформации опухолей, ассоциированных с НФ1, в ЗООПН составляет 8–15%, при этом наиболее высок у молодых взрослых (20–30 лет) [58]. 70% ЗООПН имеют высокую степень

злокачественности, могут метастазировать и имеют плохой прогноз [53]. Медиана выживаемости составляет 18 месяцев, а 5-летняя выживаемость 21% [52].

Симптомами,стораживающими относительно ЗООПН являются [53]:

- рост опухоли: быстрое увеличение размера или изменение скорости роста существующей ПН;
- болевой синдром: вновь появившийся, постоянный, ночной, трудно контролируемый;
- вновь появившийся неврологический (или двигательный) дефицит, сенсорный дефицит: следует обращать внимание на такие симптомы, как нарушения функции мочевого пузыря, кишечника, проблемы с глотанием и затрудненное дыхание;
- изменение консистенции опухоли в сторону более твердой — появление уплотнения в ранее мягкой ПН.

Высокий риск развития ЗООПН у пациентов с НФ1 в следующих ситуациях [53]:

- микроделеция *NF1*, затрагивающая *SUZ12*;
- миссенс-варианты, затрагивающие кодоны 844–848;
- предшествующая АНОНБП;
- большой объем ПН;
- нейропатия;
- лучевая терапия в анамнезе;
- родственник с НФ1 и ЗООПН.

Факторы, связанные с плохим прогнозом ЗООПН:

- локализация: аксиальное расположение/туловище [59–61];
- наличие более одной первичной опухоли [62];
- большой размер опухоли [59,61–63];
- высокая степень злокачественности [61,62]
- теломеразная активность и сверхэкспрессия *TERT* [64]
- геномные изменения в хромосомах 10, 16 и X [65].

Б) Опухоли центральной нервной системы

У пациентов с НФ1 возможно возникновение глиом различной локализации, в том числе зрительных путей и хиазмально-селлярной области.

Глиомы зрительных путей (ГЗП) — доброкачественные опухоли, встречающиеся у 15–20% [66–71] детей с НФ1. Они обычно появляются в раннем детстве, у детей младше 6 лет [71,72], средний возраст клинического проявления — 4,2 года [66,71]. Гистологически эти глиомы представляют собой пилоцитарные астроцитомы [72], они медленно растут и имеют низкий потенциал злокачественности. Они часто возникают в зрительном тракте, вовлекая зрительный нерв и зрительную хиазму [67,73]. Течение ГЗП часто бывает индолентным, однако, они могут проявлять признаки локальной инвазии и вызывать симптомы у значительной части пациентов с НФ1 [71,74–76]. ГЗП может вызывать быстрое появление экзофтальма, в сочетании с умеренной или выраженной потерей зрения в пораженном глазу; или выявление офтальмологических симптомов без каких-либо жалоб на нарушение зрения [66,70,72]. Опухоли зрительного тракта, вовлекающие хиазму, могут сочетаться с преждевременным половым развитием (ППР) [70,77]. Риск возникновения симптоматической глиомы зрительного нерва наиболее высок у детей в возрасте до 7 лет; у пациентов старшего возраста опухоли, требующие медицинского вмешательства, развиваются редко [72,78].

Глиома ствола (ГС). Второй наиболее часто встречающейся опухолью мозга у пациентов с НФ1 является ГС. Это индолентная опухоль, которая возникает у детей чуть более старшего возраста и часто обнаруживаются случайно при нейровизуализационных исследованиях. Подобно ГЗП, эти опухоли обычно представляют собой пилоцитарные астроцитомы. Пациенты могут жаловаться на головную боль, сопровождающуюся тошнотой, рвотой, черепными невралгиями и атаксией. Бессимптомные пациенты требуют наблюдения. Эти опухоли могут вызвать обструктивную гидроцефалию, требующую установки вентрикулоперитонеального шунта или эндоскопической вентрикулостомии. Лечение химиотерапией карбоплатином** и винкристином** проводится только в случае прогрессирования или ухудшения симптомов [79].

В) Другие типы злокачественных опухолей, ассоциированные с НФ1

НФ1 ассоциируется с повышенным риском развития злокачественных опухолей, а продолжительность жизни примерно на 10–15 лет короче, чем в общей популяции. Злокачественные опухоли являются основной причиной смерти при НФ1 [4,80]. Вероятность развития злокачественной опухоли у пациента с НФ1 в четыре раза выше, чем в общей популяции [7,81–83].

По данным литературы, наиболее частыми вариантами ЗНО у пациентов с НФ1 являются перечисленные ниже заболевания. Однако, принимая во внимание, что НФ1

является СПО, пациент требует постоянное мониторинга на предмет выявления ЗНО [6,84]:

- лимфопролиферативные заболевания;
- рак молочной железы;
- рабдомиосаркома;
- феохромоцитомы;
- гастроинтестинальная стромальная опухоль.

III. Неврологические проявления

НФ1 может оказывать существенное влияние на центральную нервную систему (ЦНС).

Болевой синдром у пациентов с НФ1 может быть соматическим и обусловлен ортопедическими проблемами (сколиоз, кифосколиоз, деформация грудной клетки, псевдоартрозы) или нейропатическим за счет симптоматических нейрофибром. Для лечения хронической боли у пациентов с НФ1, как и при других заболеваниях, используется биопсихосоциальный подход, основанный на выявлении этиологии боли у каждого пациента и воздействия как на соматогенный, так и на эмоциональный, психогенный компонент боли, как правило усиливающий интенсивность и продолжительность боли, снижающий болевой порог.

Когнитивные нарушения отмечаются примерно у 50% пациентов с НФ1. Когнитивные нарушения могут быть связаны как с осложнениями НФ1 (*напр.*:эпилептической энцефалопатией), так и быть результатом ассоциированных с ним заболеваний: расстройств аутистического спектра (РАС), болезнь моямая и т. д.

Периферические нейропатии часто развиваются у пациентов с НФ1 за счет прогрессирования нейрофибром.

Эпилепсия. Встречается у 8% пациентов с НФ1 [85,86] с дебютом приступов в разные возрастные периоды - от младенчества до позднего среднего возраста [87]. В клинической картине преобладают фокальные приступы [87]. Фокальные приступы могут быть вызваны пороками коры головного мозга или внутричерепным новообразованием [88]. После дебюта эпилепсии необходимо проведение МРТ-исследования головного мозга для выявления причины приступов (пороки развития коры, опухоли, стеноз водопровода, васкулопатия). Почти в 30% случаев эпилепсия не поддается лечению противосудорожными препаратами, что может ассоциироваться с тяжелой умственной отсталостью [87].

Когнитивные нарушения. Выявляются примерно у 50% пациентов с НФ1. Когнитивные нарушения могут быть связаны как с осложнениями НФ1 (например, эпилептической энцефалопатией), так и быть результатом ассоциированных с ним заболеваний: расстройств аутистического спектра (РАС), болезнь моямая и т. д. Нейрокогнитивные нарушения включают IQ в диапазоне ниже среднего, поведенческие проблемы и специфические трудности в обучении [89–92]. Эти трудности в обучении включают визуально-пространственные и визуомоторные нарушения, языковые нарушения, нарушения мелкой и грубой моторики, проблемы с исполнительными функциями. Одним из частых осложнений является снижение темпов/задержка речевого развития, нарушения развития речи и учебных навыков [89]. За развитием детей с НФ1 необходимо тщательно следить с помощью неврологических и психологических скрининговых обследований в раннем возрасте [93].

Согласно данным эпидемиологических исследований, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), выявляется у 40% пациентов с НФ1, а среди детей школьного возраста этот показатель доходит до 48,8%. Пациенты с СДВГ и НФ1 имели более низкие показатели по шкалам математического мышления, восприимчивой речи, устойчивого внимания, чтения и правописания по сравнению с детьми только с НФ1 [94,95].

IV. Психические расстройства

У пациентов с НФ1 могут встречаться расстройства аутистического спектра и психосоциальные проблемы [96,97]. Пациенты с НФ1 подвержены повышенному риску возникновения психических расстройств (тревоги, депрессии).

V. Сосудистые проявления

Широкий спектр врожденных сердечно-сосудистых аномалий ассоциирован с НФ1 (аневризмы, сосудистые стенозы, аномалии сердца и др.). При формировании васкулопатий при НФ1 могут вовлекаться сосуды разного диаметра, от мелких артериол до аорты, и, в большинстве случаев протекают бессимптомно. Наиболее частой симптоматической формой васкулопатии является стеноз почечных артерий, что может являться причиной гипертензионного синдрома у детей. Повышение артериального давления у детей с НФ1 могут являться следствием эссенциальной гипертензии, наиболее характерной для подросткового возраста.

Врожденная патология сердца у пациентов с НФ1 встречается чаще, чем в общей популяции, составляя 2% по данным международного регистрационного исследования. Наиболее частыми являются стеноз клапана легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, коарктация аорты, тетрада Фалло, пролапс митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия [98]. Отмечена взаимосвязь между конкретными типами сердечно-сосудистых аномалий и патогенным вариантом гена *NF1*.

Аномалии сосудов головного мозга (аневризмы, стенотические деформации внутренней сонной, передней и/или средней мозговой артерий) диагностируются у 2,5–6% пациентов детского возраста с НФ1 [99]. Очаговые изменения могут оставаться стабильными и бессимптомными, но представляется возможным исключить риск прогрессирующего сужения диаметра сосудов, приводящее к развитию инсультов и фокальной неврологической симптоматики. Болезнь моямая характеризующийся прогрессирующим стенозом внутричерепных сегментов внутренней сонной артерии с формированием извилистой сети артериальных коллатералей, встречается у пациентов с анамнезом краниального облучения [10,98–100].

Артериальная гипертензия часто встречается у пациентов с НФ1 (16–19%) [100–104]. Эссенциальная гипертензия является наиболее распространенной причиной гипертензии при НФ1. Гипертензия также может быть следствием реноваскулярных заболеваний, параганглиомы, феохромоцитомы и коарктации аорты [105–108].

Параганглиомы и феохромоцитомы подозреваются у пациентов с симптомами избытка катехоламинов (потливость, сердцебиение, головная боль), лабильной артериальной гипертензией и/или артериальной гипертензией, не поддающейся стандартному лечению. Диагноз ставится на основании уровня свободного метанефрина в плазме и/или моче и визуализации брюшной полости.

Васкулопатия часто встречается у пациентов с НФ1 и является распространенной причиной смерти у пациентов моложе 30 лет. Примерами потенциально тяжелых проявлений НФ1 являются *NF1*-ассоциированные васкулопатии, синдром моямая, а также врожденные аномалии интрацеребральных артерий, приводящие к формированию стенозов, окклюзий, а также артериальных и артерио-венозных аневризм, которые являются ведущей причиной ОНМК [2,109–112].

Пациенты с НФ1 склонны к кровотечениям, в частности, во время хирургического вмешательства при удалении ПН [113]. В нескольких сообщениях описаны кровоизлияния в ПН, возникающие спонтанно или после минимальной травмы, а также угрожающие жизни кровотечения во время хирургической эксцизии [114,115]. Кровотечения были

связаны как с НФ1-ассоциированной артериальной дисплазией, так и с первичными нарушениями гемостаза [116].

VI. Офтальмологические проявления

Узелки Лиша — это пигментные гамартомы радужки, которые начинают развиваться в возрасте около 3 лет и встречаются у 100% пациентов к 30 годам [117–119]. Они представляют собой бессимптомные 1–2 мм желто-коричневые куполообразные папулы радужной оболочки, которые лучше всего визуализируются при тщательном осмотре щелевой лампой.

Хориоидея является одной из наиболее часто поражаемых структур при НФ1. Поскольку они обычно предшествуют появлению узелков Лиша, они могут облегчить диагностику.

Уникальная, обычно единичная, изолированная и односторонняя аномалия небольшой ретинальной вены второго или третьего порядка, которая приобретает извилистость, напоминающую штопор, также может быть выявлена в трети случаев при прямой офтальмоскопии [120].

Врожденная и приобретенная глаукома, идиопатический врожденный птоз и нейрофибромы, деформирующие веко, являются другими распространенными осложнениями НФ1 [121,122].

VII. Ортопедические проявления

Ортопедические осложнения при НФ1, по данным разных авторов, встречаются в 40–80% случаев.

Наиболее часто встречающимися ортопедическими проявлениями при НФ1 являются:

- врожденный ложный сустав костей голени (ВЛСКГ);
- другие деформации нижних конечностей;
- врожденные ложные суставы и дефекты костей предплечья (ВЛСП);
- сколиотическая деформация позвоночника;
- кифотическая деформация позвоночника;
- сочетание кифосколиотической деформации позвоночника;
- деформация грудной клетки;
- дисплазия крыльев клиновидной кости костей черепа.

ВЛСКГ относятся к редким заболеваниям опорно-двигательного аппарата и по зарегистрированным данным, частота встречаемости составляет 1 случай на 140 000–250 000 новорожденных [123–125]. Так же было отмечено, что врожденная деформация костей и ВЛСКГ на фоне НФ1 встречается в 3,5% и 2% случаях заболеваний соответственно [126,127]. В свою очередь, по крайней мере, у половины всех больных с ВЛСКГ диагностируется НФ1 [124,125].

Врожденные ложные суставы костей голени (ВЛСКГ) являются состоянием, характеризующимся типичной врожденной деформацией костей голени (варусно-антекурвационная) прогрессирование которой приводит к патологическому перелому на вершине деформации с формированием псевдоартроза или дефекта костей [124–127]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные по изучению этиологии и патогенеза ВЛСКГ, единого мнения о причинах и механизмах развития данного заболевания в источниках литературы нет. В последние годы предложена генетическая теория взаимосвязи развития ВЛСКГ и НФ1: снижение активности нейрофибромина и избыточная экспрессия RAS, в результате мутации в гене *NF1*, могут приводить к увеличению активности остеокластов и их предшественников, тем самым, объясняя высокий уровень повторных переломов и костной резорбции при ВЛС [123,128]. Эта генетическая аномалия встречается не во всех случаях псевдоартрозов и не может полностью объяснить патогенез развития ВЛСКГ [123,128,129]. Отмечается более тяжелое течение заболевания ВЛСКГ у пациентов с НФ1, характеризующееся более выраженной деформацией, ранним возникновением патологического перелома с лизисом костной ткани и формированием дефекта костей, трудностью устранения псевдоартроза (достижения консолидации фрагментов) и частыми рефрактурами.

В современной литературе авторами, занимающимися проблемой лечения ВЛСКГ, предлагается несколько классификаций данного заболевания. К сожалению, ввиду динамичности заболевания, клиническое значение их снижено, но используется для научных исследований и понимания специалистами этапности заболевания.

Классификация Crawford (1986 г.) [123,130], которая наиболее часто встречается в настоящее время в иностранной литературе. Данная классификация отражает различные стадии течения ВЛСКГ (рисунок 2).

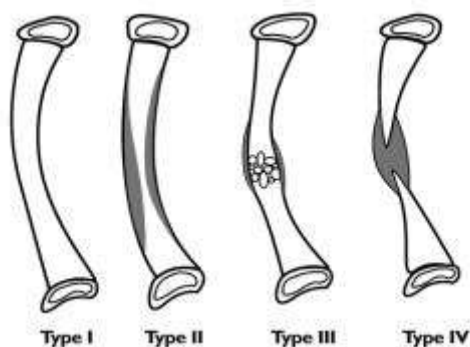


Рисунок 2. Классификация Crawford (1986).

Тип 1: переднее искривление с уменьшением толщины кортикальной пластины и костномозгового канала.

Тип 2: переднее искривление с сужением и склерозированием костномозгового канала.

Тип 3: переднее искривление, сочетающаяся с кистами и признаками предперелома.

Тип 4: переднее искривление и полный перелом с формированием ложного сустава, часто сочетается с поражением малоберцовой кости.

Классификация Paley (2019 г.) [124,126] основана на оценки таких критериев, как: 1) целостность большеберцовой и малоберцовой костей; 2) наличие или отсутствие проксимальной миграции дистального фрагмента малоберцовой кости; а также 3) наличие значительного костного дефекта. По мнению автора, эти три факторы влияют на протокол лечения. Другие факторы, такие как наличие или отсутствие НФ1, или фиброзной дисплазии, предыдущей операции, атрофические или гипертрофические концы фрагментов костей и возраст, не рассматриваются в данной классификации. (Рисунок 3).

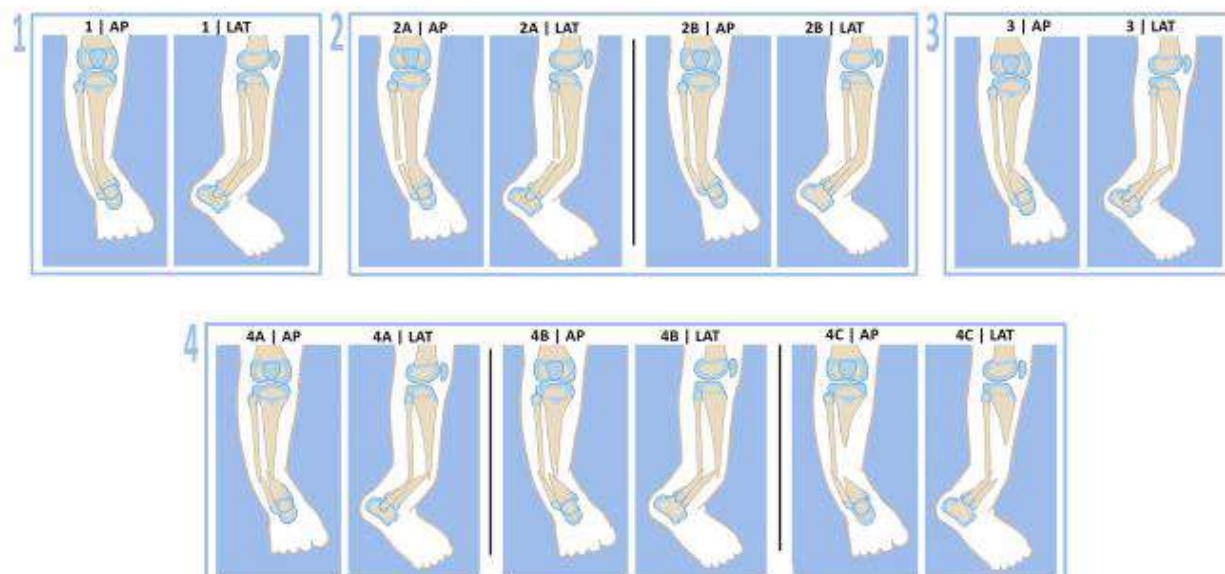


Рисунок 3. Классификация Paley (2019 г.): тип 1 — без наличия переломов костей голени, тип 2 — без перелома большеберцовой кости, но с переломом малоберцовой кости (А — без миграции фрагмента, В — миграция дистального фрагмента малоберцовой кости), тип 3 — перелом большеберцовой кости без перелома малоберцовой кости, тип 4 — перелом обеих костей голени (А — без миграции фрагмента малоберцовой кости, В — миграция дистального фрагмента малоберцовой кости проксимально, С — дефект большеберцовой кости с миграцией фрагмента малоберцовой кости проксимально).

Естественное течение ВЛСКГ можно разделить на первичное и вторичное течение. К первичному течению ВЛСКГ относится типичная варусно-антекурвационная деформация костей голени, чаще при прогрессировании которой (на вершине деформации) происходит патологический перелом большеберцовой и малоберцовой кости, как по отдельности, так и совместно. Патологический перелом чаще происходит в возрасте 8 мес. — 1,5 лет с началом осевой нагрузки, без значимого механизма возникновения перелома. Может возникать при незначительном неравномерном перераспределении нагрузки, так и в покое. Родители (представители) пациента отмечают незначительный отек мягких тканей с ограничением (изменением характера осевой нагрузки) у ребенка. При проведении рентгенологического обследования костей голени выявляется типичная деформация костей голени на стороне поражения и наличие рефрактуры, чаще без значительного смещения костных фрагментов. Контрольные рентгенограммы выявляют усиление лизиса концов костных фрагментов (в сравнении с посттравматическими пациентами) и усиление смещения фрагментов. Патологический перелом большеберцовой кости нарушает опороспособность конечности и требует

использования внешнего ортеза для ходьбы. Изолированный перелом малоберцовой кости с последующей миграцией дистального фрагмента проксимально приводит к усилению вальгусной деформации на уровне дистального метадиафиза большеберцовой кости. Основными проблемами при ВЛСКГ являются: варусно-антекурвационная (переднебоковой изгиб) деформация костей голени, отсутствие консолидации фрагментов псевдоартроза костей голени, нарушение стабильности вилки голеностопного сустава приводящая к формированию вальгусной деформации на уровне дистального метадиафиза большеберцовой кости [130]. Данные изменения приводят к формированию вторичных деформаций. Так как вершина деформации костей голени располагается на границе средней и нижней трети костей, то при длительном её сохранении, на границе верхней и средней третей формируется противодуга — вальгусно-рекурвационная деформация, тем самым усиливая деформацию пораженного сегмента. Так же антекурвационная деформация костей голени приводит, по мнению авторов, к ослаблению задней группы мышц голени и, в особенности, ахиллова сухожилия и ограничению тыльной флексии на уровне голеностопного сустава с формированием контрактур. Это приводит к гипотрофии икроножной мышцы и формированию пяточно-полой деформации стопы. Отсутствие адекватной нагрузки на конечность, проксимальная миграция фрагмента малоберцовой кости приводит также к формированию вторичных деформаций стопы на уровне таранной кости, появлению нестабильности голеностопного сустава и нарушения функционирования дистальной зоны роста большеберцовой кости с формированием её укорочения. В ответ на изменение распределения нагрузки на нижнюю конечность и мышечного тонуса отмечается изменение формы проксимального отдела бедренной кости с формированием её вальгусной деформации. Формирование данного вида деформации может объяснить переудлинение бедренной кости на стороне поражения у пациентов с ВЛСКГ. Деформация может быть настолько выраженной, что может привести к дисплазии тазобедренного сустава и потребовать проведения мероприятий по её устранению.

Другими проявлениями НФ1 с поражением нижних конечностей является переудлинение нижней конечности с формированием вторичных многокомпонентных деформаций. Точных данных за частоту встречаемости данной патологии нет.

Врожденные ложные суставы костей предплечья являются редкой костной патологией в детском возрасте. По данным литературных источников, с 1968 г. по 2023 г. всего было описано менее 150 случаев врожденного ложного сустава костей предплечья (ВЛСП). В большинстве случаев ВЛСП развивается у пациентов с НФ1. ВЛСП может

поражать локтевую и лучевую кости—как изолированно, так и совместно. Клинически варусная деформация костей предплечья присутствует с рождения, но в виду разной степени выраженности и медленного прогрессирования, данная патология остается незамеченной. После незначительной травмы отмечается патологический перелом одной или обеих костей предплечья с отсутствием самостоятельной консолидации и формированием дефектов костей. При отсутствии лечения ВЛСП отмечается прогрессирование данных деформаций, нарастания укорочения сегмента конечности и формирование локтевой/лучевой девиацией кисти с функциональными ограничениями различной степени выраженности [131–133].

Пациенты с НФ1 подвержены высокому риску переломов костей из-за нарушений минерализации костей (включая фосфорно-кальциевый обмен) и дефицита витамина D [134,135].

Дисплазия крыльев клиновидной кости — характерный признак НФ1, встречающийся у меньшинства пациентов (1–7%) [136]. Иногда отсутствие или истончение крыла клиновидной кости является вторичным по отношению к наличию орбитальной плексиформной нейрофибромы [137]. У пациентов с дисплазией крыла клиновидной кости также может развиваться пульсирующий экзофтальм без потери зрения, а отсутствие крыла клиновидной кости может привести к пролабированию височной доли в орбиту [122].

Сколиоз является распространенным ортопедическим проявлением у пациентов с НФ1 (10–28%) [138] и часто связан с дисплазией позвонков, которая обнаруживается более чем у 70% пациентов с НФ1 при МРТ позвоночника [139]. Поиск диспластических изменений должен быть тщательным у всех пациентов с НФ1, поскольку ведение и прогноз в основном основываются на наличии дистрофических признаков [140]. Сколиоз обычно классифицируется на недистрофический и дистрофический типы на основании отсутствия или наличия скелетной дисплазии на простых рентгенограммах [141]. Недистрофические искривления обычно встречаются у подростков с теми же клиническими и рентгенологическими признаками, что и при идиопатическом сколиозе, и лечатся аналогично [105]. Дистрофический сколиоз встречается реже и часто выявляется в раннем детстве. Он гораздо более устойчив к лечению и имеет тенденцию к чрезвычайно быстрому прогрессированию по мере роста [142].

К появлению сколиотической деформации позвоночника может приводить дуральная эктазия. Многие авторы выдвинули гипотезу о том, что дуральная эктазия

разрушает позвонки, вызывая фестончатость задних позвонков и приводящие к деформации позвоночника, подвывиху или вывиху позвонков [140].

В 25–50% случаев НФ1 проявляется кифосколиотической деформацией позвоночника [138,140,143].

Особенности данных деформаций — ранняя манифестация и быстрое прогрессирование [144,145]. Без коррекции деформаций развиваются необратимые сердечно-легочные и неврологические нарушения, предотвратить которые может только своевременное хирургическое вмешательство [146,147].

Также одним из проявлений ортопедических патологий при НФ 1 являются деформации грудной клетки: воронкообразная [148] и килевидная [149].

VIII. Эндокринные проявления

Наиболее часто у пациентов с НФ1 отмечаются задержка роста и преждевременное половое созревание [105,150], реже задержка полового созревания.

Отставание в росте по данным разных авторов встречается у 13–33% пациентов с НФ1. Оно может быть обусловлена сколиозом и другими скелетными аномалиями, а также дефицитом гормона роста, который как правило ассоциируется с ГЗП или их лечением (операция, лучевая терапия). Частота ПППР при НФ1 составляет около 3%, что в 6 раз выше, чем в общей популяции и также в основном отмечается у пациентов с ГЗП [151].

Помимо задержки в росте может отмечаться и высокорослость, на фоне гиперсекреции гормона роста у пациентов с ГЗП.

Помимо дефицита гормона роста, у пациентов с глиомами зрительных путей может выявляться дефицит других тропных гормонов гипофиза — вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм. У части пациентов развивается симптоматическая гиперпролактинемия. Могут выявляться гиперинсулинемия, инсулинорезистентность у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

У пациентов старше 10 лет может выявляться феохромоцитома с соответствующей симптоматикой.

IX. Респираторные проявления

У пациентов с нейрофиброматозом при обследовании могут быть выявлены нейрофибромы и кисты легких, признаки фиброза, легочная гипертензия,

интерстициальные поражения легких и эмфизематозных изменений, буллезных образований [152–159]

Легочные проявления НФ1 вносят значительный вклад в заболеваемость и даже смертность у этих пациентов. Следует отметить, что поражения легких достаточно редки и встречаются преимущественно у взрослых пациентов, хотя могут наблюдаться и в детском возрасте.

X. Гастроэнтерологические проявления.

Как взрослые, так и дети с нейрофиброматозом могут иметь сопутствующие симптомы и синдромы со стороны ЖКТ, включая запоры, синдром раздраженного кишечника и функциональную диспепсию [160,161].

XI. Мышечная слабость

У детей с НФ1 часто наблюдается генерализованная мышечная слабость и, как следствие, задержка моторного развития. При патологоанатомическом исследовании мышечной ткани признаки липидной миопатии у некоторых пациентов нейрофиброматозом [162–164].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для постановки диагноза НФ1 необходимо соблюдение критериев диагностики (табл. 3 и 4), рекомендованные Международным комитетом экспертов, пересмотренные в 2020 г. [11].

Таблица 3. Критерии диагностики НФ1 [11]

А: НФ1 диагностируется у детей здоровых родителей при наличии двух или более признаков	
I	≥6 светло-коричневых («кофе с молоком») пигментных пятен ¹ : - у пациентов препубертатного возраста ≥ 5 мм - у пациентов постпубертатного возраста ≥15 мм
II	Веснушки в подмышечной или паховой областях ¹
III	≥ 2 нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма
IV	Глиома зрительного нерва
V	Два и более пятен Лиша на радужной оболочке, выявленных при осмотре с помощью щелевой лампы, или ≥ 2 аномалий сосудистой оболочки глаза — яркие, неоднородные узелки на ОКТ (оптическая когерентная томография)/лазерной сканирующей офтальмоскопии
VI	Характерные изменения костей ² : дисплазия крыла клиновидной кости, переднелатеральная дисплазия большеберцовой кости или псевдоартроз длинной трубчатой кости
VII	Гетерозиготный патогенный вариант гена <i>NF1</i> (AF=0.50), выявляемый в нормальных тканях, например — лейкоциты, клетки буккального эпителия
В: НФ1 диагностируется у детей, родители которых страдают НФ1 при наличии одного и более критериев А	

¹ При наличии только пигментных пятен или веснушек, диагноз НФ1 наиболее вероятен, но следует исключать другие заболевания со схожими клиническими

проявлениями (н-р: синдром Легиуса). Как минимум 1 или 2 пигментных изменений должны быть билатеральными.

² Дисплазия крыла клиновидной кости не является отдельным критерием в случае ипсилатерального расположения плексиформной нейрофибром

Таблица 4. Критерии диагностики мозаичного НФ1 [11]

Диагностические критерии мозаичного НФ1 выполняются при наличии любого из нижеперечисленных признаков:	
I	Патогенный гетерозиготный вариант <i>NF1</i> с фракцией вариантного аллеля значительно меньше 50% в нормальных тканях (лейкоциты) И наличие одного иного диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1)
II	Идентичные патогенные гетерозиготные варианты <i>NF1</i> в двух анатомически независимых тканях (при отсутствии патогенного варианта <i>NF1</i> в непораженных тканях) ¹
III	Четкое сегментарное расположение пигментных пятен цвета «кофе с молоком» или кожных нейрофибром И а. Наличие другого диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1) ² б. У ребенка выполняются диагностические критерии НФ1
IV	Наличие только одного из перечисленных диагностических критериев: веснушки в подмышечных и паховых областях, глиома зрительных нервов, ≥ 2 узелков Лиша или ≥ 2 аномалий сосудистой оболочки глаза, характерные изменения костей для НФ1, ≥ 2 нейрофибром или 1 плексиформная нейрофиброма И ребенок, отвечающий критериям НФ1 (см. табл. 2)

¹ Нейрофиброма и гиперпигментированная кожа учитываются только для одной ткани; поражение различных тканей из одного первичного очага считают относящейся к одной.

²Если присутствуют только пятна «кофе с молоком» и веснушки, наиболее вероятным диагнозом является мозаичный нейрофиброматоз I типа, но редко может быть мозаичный синдром Легиса или синдром дефицита восстановления конституционального несоответствия (СММРД).

У 95% пациентов число клинических критериев для постановки диагноза НФ1 достигается к 8 годам жизни пациента, при этом к возрасту 20 лет — у 100%. У ряда пациентов отмечается задержка постановки диагноза в связи с поздним развитием клинических проявлений болезни [117].

2.1 Жалобы и анамнез

- Пациентам с подозрением на НФ1 или с установленным НФ1 **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб терапевтический [26,165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при сборе жалоб и анамнеза (также семейного анамнеза) необходимо оценить все возможные клинические проявления НФ1. Необходимо сопоставить клинические проявления с установленными критериями. Фенотип может сильно варьировать от пациента к пациенту, отличаясь как набором клинических проявлений, так и степенью их выраженности в разных возрастных интервалах.

К наиболее ранним клиническим проявлениям НФ1 относят гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком», ПН, тиббиальную и орбитальную дисплазии, псевдоартроз. Данные клинические проявления возникают в младенчестве или являются врожденными [26,166–168]. Также в раннем детстве отмечают появление глиомы зрительного пути, проявления нарушений нейропсихического развития (задержка психомоторного развития, нарушения развития речи, расстройства аутистического спектра, СДВГ) [26,169].

Как правило, появление первых кожных и параспинальных нейрофибром ассоциируют с пубертатом. У подростков отмечают появление гиперпигментации в подмышечной и паховой областях по типу «веснушчатых гроздьев», выраженную сколиотическую деформацию позвоночника, гемартромы радужной оболочки глаза, также известные как узелки Лиша. В данной возрастной группе отмечен риск формирования глиомы ствола головного мозга [26,170,171].

У взрослых пациентов прогрессия заболевания ассоциирована с появлением новых нейрофибром, также имеется риск возникновения ЗООПН и других злокачественных новообразований [26,45,46,172,173]

Семьи детей с НФ1 должны быть проинформированы о возможных симптомах и признаках опухолей головного мозга. Клиническая оценка должна проводиться в форме сбора анамнеза пациента и оценки признаков опухоли головного мозга (в частности, необычная или беспокоящая головная боль, эндокринные проблемы, связанные с дисфункцией гипоталамуса, очаговые неврологические нарушения, нейропсихологические нарушения, появление или учащение эпилептических приступов) и должна повторяться при каждом посещении врача с момента постановки диагноза.

- Учитывая, что НФ1 является мультисистемным заболеванием, в зависимости от клинических проявлений пациентам с НФ1 **рекомендуется** мультидисциплинарный подход, включающий [26,174,175]:
 - прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторные
 - прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторные
 - прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога (до 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-онколога (старше 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторные
 - прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога (до 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога (старше 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
 - прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога (до 18 лет) первичный и повторные (перед назначением селуметиниба, далее — при появлении изменений на электрокардиограмме или при эхокардиографии)
 - прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога (старше 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)

- прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга (до 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-хирурга (старше 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
- прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-психиатра детского (до 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-психиатра (старше 18 лет) первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача-неонатолога/врача общей практики (семейного врача) первичный и повторные (при необходимости)
- прием (осмотр, консультация) специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины/врача по лечебной физкультуре/врача-физиотерапевта или др.) первичный и повторные (при необходимости)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: в рамках офтальмологического осмотра клиническая оценка ГЗП должна начинаться сразу после постановки диагноза или подозрения на НФ1 в детском возрасте. Базовая офтальмологическая оценка должна проводиться при постановке диагноза независимо от возраста.

- Клиническая оценка ГЗП должна проводиться квалифицированными врачами-офтальмологами или эквивалентными специалистами, имеющими опыт в оценке изменений зрения, связанных с НФ1.
- Клиническая оценка ГЗП должна включать соответствующую возрасту оценку остроты зрения, полей зрения, зрачковых тестов, движений глаз и внешнего вида диска зрительного нерва.

- Для детей в возрасте до 8 лет без выявленной ГЗП офтальмологическая оценка (см. рекомендации 1–3) должна проводиться не реже одного раза в год (по возможности каждые шесть месяцев).
- Детям старше 8 лет, у которых не выявлено ГЗП, рекомендуется проводить формальный ежегодный визуальный скрининг до достижения совершеннолетия. Диагностическое обследование у врача-офтальмолога также показано тем, у кого появились новые симптомы/жалобы со стороны зрения.
- Клиническая оценка пациентов с НФ1, у которых подозревается наличие орбитальной и периорбитальной плексиформной нейрофибромы, должна заключаться в физикальном обследовании на предмет блефароптоза, проптоза, отека век, орбитальной дисплазии и/или дистопии, искривления (пери)орбитального скелета, пульсации глаза и косоглазия.
- На фоне терапии селуметинибом — осмотр офтальмолога каждые 3 месяца с целью оценки возможного НЯ (отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией)

Осмотр врача-травматолога-ортопеда включает оценку объема движений в суставах и наличия искривлений позвоночника, а также оценку мышечной силы и функциональных возможностей по каждой конечности и суставу. Решаются вопросы необходимого протезирования.

2.2 Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на НФ1 или с установленным НФ1 **рекомендуется** физикальное обследование [26,165]:
 - визуальный осмотр терапевтический: кожа и слизистые, костные структуры, мягкие ткани, измерение окружности головы, измерение роста и веса с оценкой скорости роста, общий ортопедический осмотр (осмотр позвоночника, грудной клетки, конечностей для исключения их деформации), общая оценка неврологического, эндокринологического, офтальмологического статусов, когнитивных способностей;
 - пальпация и перкуссия терапевтическая (пальпация периферических лимфоузлов, определение размеров печени и селезенки, пальпация всех обнаруженных зон измененных очертаний органов, зон повышенной плотности, зон болезненности);
 - измерение артериального давления на периферических артериях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: необходимо обращать внимание на ускорения роста и/или преждевременного полового развития, поскольку они могут быть связаны с глиомой зрительных путей и ХСО [70,77,136].

Для исключения деформации позвоночника, грудной клетки, конечностей необходим осмотр позвоночника, грудной клетки, конечностей.

Пациентам с НФ1 в детском и раннем подростковом возрасте необходима ежегодная оценка состояния позвоночника. Пациенты с клиническими признаками сколиоза должны быть направлены к врачу-травматологу-ортопеду в профильную клинику, в связи с риском развития прогрессирующего сколиоза [138,139].

Необходимо обращать внимание на появление болевого синдрома в области существующей ПН, неврологического дефицита, участка уплотнения в области ПН, так как это может быть признаком ЗООПН [53].

Пациентам, получающим терапию МЕК-ингибитором селуметинибом необходимо тщательно осматривать кожные покровы, в связи с возможной кожной токсичностью на фоне лечения.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на НФ1 **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического тестирования для определения генетических нарушений, ассоциированных с развитием заболевания [11,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: наличие у пациента патогенной мутации в *NF1*, приводящей к отсутствию функционального продукта с одного из аллелей гена, в совокупности с наличием хотя бы одного клинического признака заболевания (см. раздел 1.6. Клиническая картина), является основанием для постановки диагноза.

Полный протокол молекулярно-генетической диагностики должен включать экспериментальные методы, позволяющие охватить мутационный спектр НФ-1 полностью: точковые мутации и короткие инделы в кодирующих областях гена, протяженные делеции (включая типовые *NAHR*-индуцированные делеции региона 17q11.2), интронные варианты, приводящие к нарушению сплайсинга, сбалансированные хромосомные aberrации, изменения генома, приводящие к снижению экспрессии гена

[176–178]. Следует иметь в виду, что методы секвенирования ДНК не позволяют выявлять протяженные делеции, которые являются причиной заболевания примерно в 13% случаев, поэтому пациентам, у которых методами секвенирования не выявлен патогенный вариант в гене *NF1*, рекомендовано тестирование копииности ДНК методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA) [179].

Объектом исследования может являться как геномная ДНК пациента, так и матричная РНК, экстрагированные из клеток периферической венозной крови, солидных тканей, биологических жидкостей, новообразований [180,181].

При исследовании условно нормальной ткани (клеток периферической венозной крови, фибробластов кожи, буккального эпителия и т. д.) патогенная мутация в гетерозиготном состоянии может свидетельствовать как о наследственной форме заболевания, так и о спорадической, вызванной герминативной мутацией, а генетические варианты с малой фракцией мутантного аллеля при отсутствии семейного анамнеза должны быть ассоциированы с мозаичной формой заболевания [182,183].

При использовании патологических образований, развитие которых ассоциировано с биаллельной инактивацией *NF1*, в качестве исследуемого материала (опухолевый материал, биоптаты кожи с гиперпигментированного участка), необходимо проведение дополнительных исследований, позволяющих идентифицировать каузальную (приводящую к развитию заболевания у конкретного индивидуума) и соматическую мутации [184]. Критерием присвоения каузального статуса является наличие у того же пациента аналогичной мутации в условно нормальной ткани или выявление аналогичной мутации в другом, анатомически отдаленном патологическом образовании [11,184,185].

Установлено несколько вариантов генно-фенотипической корреляции:

- делеция всего гена *NF1* и более 10 окружающих генов приводит к тяжелому фенотипу с умственной отсталостью, большому количеству нейрофибром и повышенному риску возникновения злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (ЗООПН) и сердечно-сосудистых пороков [186];
- специфическая делеция 3 пар оснований в экзоне 22 (*National Center for Biotechnology Information nomenclature*) гена *NF1* (с.2970–2972 delAAT) приводит к более благоприятному фенотипу, характеризующемуся возникновением пятен кофе с молоком и веснушкам на кожных складках без нейрофибром [17];
- замена аминокислот в кодоне 1809 (который кодирует аргинин) связана с пигментными особенностями, но не с нейрофибромами, хотя эти

пациенты также могут иметь фенотип, подобный синдрому Нунан, включая стеноз легочной артерии и низкий рост [187];

- некоторые варианты миссенс или сплайсинга связаны со «спинальными НФ1», при котором часто наблюдается небольшое количество пигментных проявлений, мало или совсем нет нейрофибром кожи и нормальные когнитивные способности, но имеется большое количество внутренних опухолей, вовлекающих корешки спинномозговых нервов и глубокие периферические нервы [188].

Обнаружение патологических вариантов *NF1* у лиц с мозаичным/сегментарным фенотипом требует особого внимания к чувствительности технологии, используемой для обнаружения вариантов, а также типу клеток, которые необходимо проанализировать в пораженной ткани, если вариант не обнаруживается в крови, т.е. меланоцитах (но не кератиноцитах или фибробластах) из пятен кофе с молоком [184] или шванновских клетках из кожных или плексиформных нейрофибром [185].

Знание варианта патогенной последовательности *NF1* может позволить проводить тестирование других членов семьи и пренатальное диагностическое тестирование. Поскольку пенетрантность *NF1* составляет, по существу, 100% к подростковому возрасту, тщательного физического обследования обычно достаточно для установления диагноза у родственника с риском унаследования мутантного аллеля. Пациенты с *NF1* имеют 50% риск возникновения заболевания у каждого из потомков, и им могут предложить пренатальное тестирование или преимплантационную генетическую диагностику. У здоровых родителей ребенка, который страдает спорадическим заболеванием, низкая вероятность рождения другого ребенка, который будет болен, за исключением случаев мозаицизма зародышевой линии или нового *de novo* варианта патогенной последовательности при последующей беременности [10].

- Пациентам с установленным НФ1 **рекомендуется** общий (клинический) анализ крови развернутый, в зависимости от сопутствующих заболеваний или клинических проявлений [26,189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: пациентам, получающим терапию МЕК-ингибитором селуметинибом показано исследование клинического анализа крови каждые 4–6 недель в первые 3 месяца терапии и далее каждые 3 месяца (см. раздел «лечение»). В остальных случаях частота определяется индивидуально, в среднем — 1 раз в год.

- Пациентам с подозрением на НФ1 или с установленным НФ1 **рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический (ионизированный кальций, фосфор, магний, щелочная фосфатаза), в зависимости сопутствующих заболеваний или клинических проявлений [26,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: пациентам, получающим терапию селуметинибом, показано б/х исследование крови каждые 4–6 недель в первые 3 месяца терапии и далее каждые 3 месяца (см. раздел «лечение»).

- Пациентам с подозрением на НФ1 или с установленным НФ1 **рекомендуется** исследование уровня 25-ОН в крови [26,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1, которым планируется хирургическое вмешательство, **рекомендуется** коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) [26,192–194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с подозрением на ППР и/или с задержкой роста **рекомендуется** исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, исследование фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня общего эстрадиола в крови, при необходимости — проведение пробы гонадотропин-рилизинг гормоном [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с подозрением на СТГ-дефицит **рекомендуется** исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови, при необходимости — проведение стимуляционных тестов [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с высокорослостью **рекомендуется** исследование базального уровня соматотропного гормона в крови, инсулиноподобного ростового фактора I в

крови, при необходимости — проведение глюкозотолерантного теста с подавлением СТГ [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с объемными образованиями надпочечников **рекомендуется** исследование уровня метанефринов и норметанефринов в моче [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с избыточной массой тела/ожирением **рекомендуется** проведение глюкозотолерантного теста с целью исключения нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Вследствие гетерогенности заболевания и различных клинических проявлений в определенные возрастные интервалы, инструментальное обследование должно быть выстроено в зависимости от жалоб и клинических находок. План обследования представлен в таблице.

- Некоторые состояния, при которых пациентам с НФ1 **рекомендуется** МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием/в сосудистом режиме в следующих ситуациях вне зависимости от возраста [10]:
 - очаговая неврологическая симптоматика;
 - дебют эпилепсии;
 - головные боли (прогрессирующее течение);
 - признаки повышения ВЧД (головная боль, нарушение зрения, повышенная сонливость);
 - ТИА или быстрое развитие очаговых неврологических и/или общемозговых симптомов;
 - снижение остроты зрения и/или дефекты полей зрения;
 - задержка или преждевременное половое развитие;
 - задержка роста
 - выраженное опережение темпов роста
 - энцефалопатия или нарушение когнитивных функций;

- динамическое МРТ-исследование головного мозга (контроль за состоянием глиомы зрительных нервов!).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *FASI (focal areas in signal intensity — фокальные области интенсивности сигнала), также в литературе можно встретить название UBO (undefined bright objects — неопознанные яркие объекты) — это участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенной МРТ головного мозга, вероятно, вызванные aberrантной миелинизацией или глиозом, являются патогномоничными для НФ1. Они не обладают масс эффектом не накапливают контрастный препарат. Чаще всего они обнаруживаются в мозжечке, стволе мозга и базальных ганглиях у пациентов с НФ1. Они чаще встречаются у детей, чем у взрослых с НФ1 [195]. Было установлено, что FASI статистически связаны с другими проявлениями НФ1, такими как опухоли мозга (включая ГЗП) [196–198].*

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 **рекомендуется** МРТ позвоночника (один отдел) с внутривенным контрастированием в следующих ситуациях [10]:
 - при наличии/появлении неврологической симптоматики (вялые параличи — изолированные, либо сочетающиеся со спастическими; нарушения чувствительности по сегментарному и/или проводниковому типу; тазовые расстройства по периферическому либо центральному типу);
 - при появлении болевого синдрома в конечностях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *наркоз по показаниям.*

- Пациентам с НФ1 при наличии ПН, а также пациентам с НФ1 в возрасте 15–20 лет на этапе перехода из детской во взрослую службу здравоохранения **рекомендуется** МРТ мягких тканей в режиме «все тело» для инициальной оценки распространенности опухолевого процесса вне зависимости от возраста [10,199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *частота повторных визуализаций должна определяться индивидуально мультидисциплинарной командой на основе оценки уровня риска для*

конкретного пациента. Для пациентов с высоким риском развития ЗООПН может быть рассмотрена возможность проведения более частой оценки.

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 в зависимости от клинических проявлений **рекомендуется** проведение МРТ (при наличии показаний — с внутривенным контрастированием) одной области в следующих ситуациях [10]:
 - при клинических симптомах ПН;
 - при выявлении опухолевых образований (в том числе ПН) в ходе первичной МРТ в режиме «все тело» для более детальной оценки;
 - при наличии/появлении опухолевых образований с целью первичной диагностики;
 - для оценки размеров, локализации сигнальных характеристик ПН в динамике;
 - при появлении болевого синдрома в различных анатомических зонах;
 - на фоне терапии ПН МЕК-ингибитором селуметинибом для оценки эффективности каждые 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *симптоматические ПН требуют обследования с более короткими интервалами, в связи с риском развития АНОНБП, ЗООПН.*

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 со зрительными симптомами или клиническими признаками ГЗП, а также пациентам с установленной ГЗП **рекомендуется** МРТ головного мозга и лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием (при установленной ГЗП — до начала терапии, а также каждые 3–6 мес. на фоне терапии) [10,200,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *визуализация ГЗП с помощью МРТ должна проводиться пациентам, у которых офтальмологическое обследование позволяет предположить наличие ГЗП, а также детям старше 2 лет с повторным неубедительным или ненадежным офтальмологическим обследованием (например, невозможность определить остроту зрения из-за возраста или дефицита внимания). При наличии аномальных, неубедительных или ненадежных результатов офтальмологического обследования необходимо повторное исследование в короткие сроки.*

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 при наличии клинических признаков опухоли головного мозга **рекомендуется** МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием [10,200].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: рутинная МРТ головного мозга не показана детям, у которых отсутствует ГЗП и которые находятся в стабильном соматическом статусе и не имеют клинических признаков опухоли головного мозга. Однако если у ребенка есть клинические подозрения на опухоль мозга (в частности, необычная или беспокоящая головная боль, эндокринные проблемы, связанные с дисфункцией гипоталамуса, очаговые неврологические нарушения, нарушения познавательных процессов, появление или учащение эпилептических приступов), то следует рекомендовать диагностическую визуализацию.

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1, у которых отмечается увеличение размеров окружности головы, и/или с подозрением на гидроцефалию **рекомендуется** рассмотреть проведение магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии головного мозга с целью оценки размеров желудочков головного мозга [202].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: В редких случаях гидроцефалия и/или мальформация Киари типа 1 наблюдаются у детей и даже взрослых с НФ1.

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 при подозрении на феохромоцитому на основании отклонений в скрининговых тестах в сыворотке крови или мочи **рекомендовано** проведение компьютерной томографии надпочечников/компьютерная томография надпочечников с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография надпочечников/магнитно-резонансная томография надпочечников с контрастированием [203].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: если во время КТ или МРТ не удастся выявить предполагаемую феохромоцитому, в таком случае, пациенту показано проведение сцинтиграфии с метайодобензилгуанидином (МЙБГ) [204].

Наркоз по показаниям.

- У пациентов с НФ1, в особенности с большой плексиформной нейрофибромой когда есть подозрения на злокачественную трансформацию одного или более участков, **рекомендовано** рассмотреть вопрос о проведении сцинтиграфии (с галлием-67) в качестве скринингового метода [205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- У пациентов с НФ1 при подозрении на остеопению **рекомендовано** проведение рентгеноденситометрии с целью своевременной диагностики и коррекции данного состояния [190]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 и подозрением на деформацию сегмента (отдела) конечностей, позвоночника **рекомендовано** выполнение рентгенографии пораженной части костного скелета в двух стандартных проекциях с захватом смежных суставов [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *наркоз по показаниям.*

- Пациентам с НФ1 при наличии деформаций позвоночника тяжелой и крайне тяжелой степени, сложных многокомпонентных деформациях, дефектах костей при планировании проведения оперативных вмешательств **рекомендуется** однофотонная эмиссионная компьютерная томография костей скелета с контрастным усилением [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *наркоз по показаниям.*

- Пациентам с НФ1 при подозрении на малигнизацию ПН **рекомендуется** позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФП с контрастированием (ПЭТ/КТ) [10,206–208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *ПЭТ/КТ с флудезоксиглюкозой [18F] является наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным индикатором возможной злокачественной трансформации ПН [206–208].*

Наркоз по показаниям.

- Пациентам с НФ1 при подозрении на опухолевое образование в брюшной полости **рекомендуется** ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза в качестве метода инициальной диагностики, а также для дифференциальной диагностики [10,209].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 при подозрении на наличие опухолевого образования мягких тканей **рекомендуется** ультразвуковое исследование мягких тканей в качестве инициальной диагностики [210,211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *количество и локализация анатомических областей определяется клинической ситуацией*

- Пациентам с НФ1, которым планируется терапия селуметинибом, **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы, эхокардиография до лечения и далее (каждые 4–6 недель в первые 3 месяца терапии, каждые 3 месяца в последующие месяцы) на протяжении лечения для исключения противопоказаний к лечению и возможных НЯ в процессе лечения [212,213].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 при наличии признаков полового развития ранее 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков **рекомендуется** рентгенография кистей и л/з суставов с определением степени дифференцирования скелета («костный возраст») [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 при наличии эпизодов артериальной гипертензии **рекомендуется** проведение УЗИ надпочечников [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 **рекомендуется** контроль артериального давления [10]:
 - ежегодно
 - при эпизодах потливости, головной боли, тахикардии, бледности или гиперемии кожных покровов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 и эпилепсией/подозрением на эпилепсию **рекомендовано** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) с диагностической целью [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *эпилептические приступы встречаются у 8% пациентов с НФ1 нейрофиброматозом типа 1 (NF1), что является более частым относительно общей популяции. Предпочтительно проведение электроэнцефалографии с видеонаблюдением. Исследование также проводится в динамике согласно клинической необходимости.*

- Пациентам с НФ1 при клинических признаках/подозрении на наличие обструктивного апноэ сна **рекомендуется** рассмотреть вопрос о проведении полисомнографии для оценки тяжести дыхательных расстройств сна и выработки тактики ведения пациента [214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Пациентам с НФ1 **рекомендуется** биопсия опухолей, опухолевидных образований мягких тканей с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала (при необходимости — с применением иммуногистохимических методов) в следующих ситуациях [11,215,216]:
 - подозрение на ЗООПН;
 - отсутствие четкой клинической картины;
 - стораживающие изменения на МРТ, ПЭТ/КТ;
 - стремительное увеличение ПН и устойчивый болевой синдром ранее стабильной ПН.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *не рекомендуется выполнять биопсию только для подтверждения диагностических критериев НФ1. ПН может быть диагностирована рентгенологически по результатам МРТ. В ряде случаев биоптат может не включать достаточное количество материала, не отражать плексиформность, и тип нейрофибромы может быть определен некорректно.*

При подозрении на ЗООПН биопсия должна проводиться только после выполнения визуализации, под контролем МРТ с оценкой коэффициента диффузии и/или ПЭТ/КТ. Биоптат должен быть получен именно из измененного участка ПН, выявленного рентгенологически, так как гетерогенная структура некоторых ЗООПН делает вероятным пропуск зоны злокачественных изменений при «слепой» биопсии [53]. Биопсия ПН может сопровождаться техническими сложностями, связанными как с локализацией ПН, взаимосвязью с сосудистыми структурами, так и с гиперваскуляризацией ПН. В связи с этим сложные случаи должны быть направлены в профильные хирургические центры для проведения биопсии ПН.

- Пациентам с НФ1 с подозрением на болезнь моямая **рекомендуется** проведение МР-ангиографии и КТ-ангиографии [217,218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с подтвержденной болезнью моямая **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования с доплерографией и КТ-перфузии для оценки гемодинамики [218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *требуется обязательное наблюдение пациентов совместно с эндоваскулярными нейрохирургами для определения показаний к реваскуляризации головного мозга.*

- Пациентам с клиническими признаками НФ1 и, при необходимости, родственникам/законным представителям при диагностике **рекомендована** консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведение необходимого обследования по его рекомендации) с целью информирования о заболевании, разъяснения генетического риска при диагностике и в дальнейшем при решении вопросов деторождения [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с болевым синдромом **рекомендуется** для оценки интенсивности боли и эффективности лечения применять специальные шкалы оценки боли, регистрировать локализацию, время появления, тип, характер и длительность болевого синдрома [219–221]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: боль необходимо рутинно оценивать наряду с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, температурой и частотой дыхания пациента. Цель оценки боли — понимание, что испытывает ребенок, и установление влияющих на нее факторов (усиливающих и облегчающих). Рутинно используют субъективные методы оценки боли с помощью шкал: это делает сам пациент или врач, медсестра или родители больного ребенка. В процессе оценки проводят идентификацию типа боли (ноцицептивная, нейропатическая, диссоциативная, смешанная), ее интенсивность (например, по 10-балльной шкале: слабая — 1–3 балла, умеренная — 4–6 баллов, сильная — более 7 баллов) и продолжительность; устанавливают локализацию и определяют эффективность лечения. При любом виде боли нужно понять причину и лечить ее, если это возможно.

Оценка боли у детей включает:

- анализ предыдущего опыта болевых ощущений, анамнеза болезни, лечения и ответа на лечение;
- анализ болевых ощущений в настоящее время (отношение к боли ребенка и родителей, личностные особенности ребенка до болезни и в настоящее время; вербальные и поведенческие сигналы, которые использует ребенок для выражения боли; как родители описывают боль; что делают или не делают родители и/или лица, ухаживающие за ребенком; что эффективнее всего облегчает боль; динамика боли; влияет ли боль на сон, эмоциональное состояние и привычную активность ребенка).

При оценке боли учитывают невербальные знаки со стороны ребенка и уровень развития пациента. Важно, чтобы ребенок сам рассказал о своей боли. Если ребенок не может говорить, описание боли ложится на родителей или опекунов. Родители, как правило, знают типичную реакцию своих детей на боль. Для оценки боли у детей младше 3 лет, а также у детей с задержкой речевого и умственного развития используется метод наблюдения за поведением.

Основные поведенческие реакции при острой боли: выражение лица, движения тела, плач и невозможность утешить ребенка, стоны. Наиболее часто встречающиеся поведенческие реакции при хронической боли: вынужденное положение, нежелание его менять, выражение лица маскообразное, страдальческое, безучастное, снижение интереса к происходящему вокруг, чрезмерно тихое поведение, повышенная

раздражительность, сниженное настроение, расстройство сна, гнев, нарушение аппетита.

Механизмы регуляции болевой чувствительности определяют поведенческие особенности детей и подростков: при слабой боли, как правило, отсутствуют жалобы на боль; при умеренной боли — пассивные жалобы; при сильной боли — жалобы активные.

Для эффективного лечения боли важно знать, как ведут себя дети при боли разной интенсивности:

Слабая боль. *Пациенты, независимо от возраста, испытывают дискомфорт, они раздражительны, конфликтны, меняется поведение. Плохое самочувствие с болью не связывают. Боль как ощущение не распознают, жалоб не предъявляют.*

Аппетит сохранен, игрушками интересуются и играют, контакт с окружением и сон не нарушены.

Умеренная боль. *Боль как ощущение распознают, но жалобы пассивные. Аппетит снижен, игрушками интересуются, но не играют. Внимание напряженное, сон беспокойный.*

Сильная боль. *Жалобы активные. Аппетит отсутствует, могут пить воду. Игрушками не интересуются. Ночной сон нарушен — инсомния. Контакты с окружением отвергают. Положение пассивное. Может быть громкий нерегулируемый плач.*

Очень сильная боль. *Контакта нет, взгляд потухший, может быть беззвучный плач.*

Шкалы оценки боли (табл. 5) помогают оценивать динамику боли и ответ на лечение; сформировать у ребенка понимание, что к его боли равнодушны и пытаются помочь; стандартизировать профессиональное обсуждение болевого синдрома.

Таблица 5. Шкалы оценки болевого синдрома у детей разного возраста [222–228]

Возраст	Название шкалы	См. приложение
До 1 года	Шкала оценки боли у новорожденных/ детей до 1 года (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS) [229]	Приложение Г1
До 3 лет	Поведенческая шкала (FLACC Scale) [230]	Приложение Г2

	Шкала тактильной и визуальной оценки боли (TVР scale) [231]	Приложение Г7
От 3 до 7 лет	Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица (Face scale) [232]	Приложение Г3
	Шкала рук (Hand scale) [233]	Приложение Г4
	Цветная шкала Эланда (Eland body tool) [234]	Приложение Г5
Старше 7 лет	Визуально-аналоговая шкала [235]	Приложение Г6
	Числовая рейтинговая шкала [235]	

Принципы использования шкал оценки боли у детей:

- *наличие исходных баллов измерения боли для сравнения с баллами после назначения или коррекции лечения;*
- *регулярная оценка боли, например каждые 4–6 часов, а в тяжелых случаях — чаще;*
- *выбор шкалы в соответствии с возрастом и когнитивно-вербальным статусом ребенка;*
- *наличие четких инструкций по использованию и интерпретации результатов;*
- *документирование в амбулаторной/стационарной карте пациента названия шкалы и результатов оценки боли (в баллах);*
при отсутствии боли указывать в медицинской документации, что боли нет.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основу лечения НФ1 составляет ориентированное на пациента пожизненное наблюдение с возрастным мониторингом клинических проявлений, направленное на раннее распознавание и симптоматическое лечение осложнений по мере их возникновения. Активное взаимодействие между медицинскими специалистами различных направлений, общественными пациентскими организациями и многочисленными поставщиками медицинских услуг является краеугольным камнем в лечении этого редкого заболевания.

Принимая во внимание гетерогенность НФ1 типа, единого подхода к терапии данного состояния не существует. Принцип лечения основывается на использовании симптоматической терапии, в зависимости от клинических проявлений.

3.1 Медикаментозное лечение

3.1.1 Лечение ПН

- Пациентам старше 3 лет с НФ1 с симптоматическими неоперабельными ПН **рекомендуется** назначение патогенетической терапии МЕК-ингибитором селуметинибом. [212,213,236].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: селуметиниб является пероральным мощным селективным ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 типа (MEK1/2), не конкурирующий с аденозинтрифосфатом. Белки MEK1/2 являются критически важными компонентами регулируемого RAS сигнального пути RAF-MEK-ERK, который часто активируется при различных типах злокачественных новообразований. Селуметиниб блокирует активность MEK и ингибирует рост клеточных линий, активированных через сигнальный путь RAF-MEK-ERK. Таким образом ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAF-MEK-ERK.

Начало терапии селуметинибом проводится под контролем врача, имеющего опыт данной терапии.

Длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от ответа и переносимости терапии. По данным исследования SPRINT-II медиана времени до начала

ответа на терапию 7,2 месяца (от 3,3 месяца до 1,6 лет). Медиана времени до наилучшего ответа на терапию 14,6 месяца (от 3,3 месяца до 2,7 лет).

Таблица 6. Мониторинг до и во время лечения селуметинибом [236]:

Параметр мониторингования	Кратность проведения
Физикальное обследование с тщательной оценкой кожи, слизистой оболочки полости рта и ногтей	Каждый визит, в среднем, ежемесячно
Оценка симптомов и жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, зрения и кожи	Каждый визит
Консультация врача-офтальмолога (оценка монокулярного и бинокулярного зрения/ офтальмоскопия, осмотр периферии глазного дна, осмотр периферии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана, биомикроскопия глазного дна	Исходно, затем каждые 6–12 месяцев и при появлении новых симптомов со стороны органов зрения.
Эхокардиография (с оценкой фракции выброса)	Исходно, затем каждые 3–6 месяцев
Регистрация электрокардиограммы	Исходно, затем при клинической необходимости
Определение беременности (Исследование мочи на хорионический гонадотропин и др. согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность»)	Исходно, далее согласно стандартным принципам для пациентов, получающих цитотоксическую терапию (по необходимости)

Параметр мониторингования	Кратность проведения
<i>Лабораторные исследования</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Определение активности креатинкиназы в крови,</i> ○ <i>Исследования, характеризующие метаболические изменения (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня хлоридов в крови);</i> ○ <i>Тесты, характеризующие состояние печени (определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови): исходно, затем ежемесячно первые несколько месяцев, далее — каждые 3–6 месяцев</i> ○ <i>Общий (клинический) анализ крови развернутый: исходно, затем ежемесячно первые несколько месяцев, далее каждые 3–6 месяцев</i> ○ <i>Определение активности амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови исходно, затем — согласно клинической необходимости</i>

3.1.2 Лечение ГЗП

Глиомы зрительных путей отмечаются у 20% пациентов с НФИ. Активное лечение требуется пациентам с симптоматическими опухолями или при наличии прогрессии по рентгенологическим данным. С учетом медленной скорости роста опухолей радиологическая оценка динамики размеров опухоли должна проводиться в течение длительного периода наблюдения с использованием возможностей МР-воллюметрии [199,201,237].

Принятие решения о лечении должно основываться на данных оценки зрительных функций и возможности восстановления/сохранения зрения на фоне терапии, клинического течения заболевания и развития жизнеугрожающих осложнений [201].

Основным методом лечения ГЗП у пациентов с НФ1 является цитостатическая химиотерапия (см. табл. 7) [201,238,239].

Молекулярно-направленная терапия, с использованием препаратов из группы MEK-ингибиторов представляет собой многообещающую новую методику лечения пациентов с рефрактерным заболеванием. Селективный пероральный ингибитор MEK1/2 селуметиниб имеет наиболее надежные на сегодняшний день данные по лечению НФ1-ассоциированных глиом: 40%-ная частота ответа, стабильное или улучшенное качество зрения у пациентов с глиомой зрительного пути и 2-летняя беспродвижная выживаемость (БПВ) 96% были продемонстрированы в ходе исследования II фазы. Однако их долгосрочная польза и безопасность требует дальнейших клинических исследований [236,240–242].

*Препарат из группы mTOR-ингибиторов эверолимус** также был изучен у пациентов с НФ1-ассоциированными глиомами. В исследовании эверолимуса** 2 фазы у пациентов с НФ1-ассоциированными глиомами полный ответ отмечен у 4,55%, а частичный ответ — у 9,09% пациентов, у 21% отмечено улучшение качества зрения [243,244].*

К показаниям хирургического лечения ГЗП относят разрешение гидроцефалии с декомпрессией зрительного пути, обусловленной солидной или кистозной частями опухоли. У пациентов с большим орбитальным компонентом, вызывающим боль и внешнюю дефигурацию, может быть использована циторедуктивная операция (debulking) с использованием только латеральной орбитотомии, которая дает удовлетворительные косметические результаты и минимальный риск прогрессирования остаточной опухоли.

За последние два десятилетия использование ЛТ резко сократилось у детей с НФ1-ассоциированными ГЗП. В прошлом она считалась эффективным методом лечения ГЗП с высокими показателями беспродвижной выживаемости (БПВ) до 90% в течение 10 лет [245–249]. Однако в многочисленных ретроспективных исследованиях сообщается об отдаленных побочных эффектах ЛТ у пациентов с НФ1-ассоциированными ГЗП, включая эндокринные нарушения, цереброваскулярные заболевания (у пациентов с НФ1 риск развития болезни Мойямойя повышен в три раза и имеет более раннюю манифестацию), ухудшение зрения, вторичные злокачественные новообразования и

нейрокогнитивные нарушения. Поскольку пациенты с НФ1 изначально имеют более высокий риск развития новообразований и цереброваскулярных заболеваний, эти неблагоприятные исходы вызывают особую озабоченность в популяции пациентов с НФ1 [238,239,245,250–261].

Существуют более новые методы облучения, такие как протонная терапия и стереотаксическая радиохирургия [245,262,263]. Они показали положительные краткосрочные результаты у пациентов с НФ1-ассоциированными ГЗП и могут стать потенциально куративными вариантами лечения в будущем. Стереотаксическое лучевое лечение может применяться у пациентов с глиомами зрительных путей в качестве опции с целью сохранения зрения у пациентов с быстро прогрессирующим ухудшением зрительных функций [264]. Однако, на сегодняшний день отсутствуют проспективные данные длительного (более 30 лет) наблюдения пациентов после проведения лучевой терапии с помощью данных методик. Требуется большее количество исследований для уточнения безопасности данных методов в долгосрочном периоде [245,265]

Таким образом, исходя из международного опыта, ЛТ для лечения ГЗП у пациентов с НФ1 может быть использована только в качестве терапии спасения при неэффективности консервативной терапии и в крайне редких случаях. Решение о проведении ЛТ должно быть принято на основании междисциплинарного консилиума в специализированном центре с обязательным включением нейроонколога, радиотерапевта, невролога и офтальмолога [199,201,237,238]

- Пациентам с НФ1-ассоциированной симптоматической ГЗП с клинически значимым ростом и прогрессирующей потерей зрения **рекомендуется** химиотерапия с возможным включением карбоплатина**, винкристина**, винбластина** или бевацизумаба** (см табл. 7) [201,238,239].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: предпочтительной является комбинация карбоплатина** с винкристином**, для которой показатель 5-летней бессобытийной выживаемости составляет 69% у пациентов с ранее нелечеными НФ1-ассоциированными ГЗП [266].

Общие рекомендации по оценке противопоказаний перед началом химиотерапии I линии:

- общее клиническое состояние пациента должно быть удовлетворительным, за исключением пациентов с диэнцефальным синдромом (все схемы);

- адекватная функция костного мозга:
 - карбоплатин** + винкристин**: лейкоциты $>2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$;
 - винбластин**: нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
 - винкристин** + цисплатин** + циклофосфамид**: лейкоциты $>2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>80 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие гиперчувствительности к карбоплатину** ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ (для схемы карбоплатин** + винкристин**);
- отсутствие нарушений слуха ≥ 2 степени тяжести и нефротоксичности >1 степени тяжести по СТСАЕ (для схем карбоплатин** + винкристин**;
винкристин** + цисплатин** + циклофосфамид**);
- отсутствие периферической нейропатии ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ (все схемы).

Таблица 7. Рекомендуемые режимы химиотерапии первой линии симптоматической ГЗП с клинически значимым ростом и прогрессирующей потерей зрения [201,267–270].

Препарат	Схема лечения
<i>Предпочтительная схема</i>	
Винкристин** + карбоплатин**	<p>Винкристин** $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ ($0,05 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела, при массе тела $<10 \text{ кг}$) [максимальная доза: 2 мг] болюсно или в виде короткой в/в инфузии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на этапе индукционной терапии (недели 1–24): в 1-й день 1–10, 13, 17 и 21 недель • на этапе консолидирующей терапии (недели 25–85; 10 6-недельных циклов): в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого цикла <p>Карбоплатин $550 \text{ мг}/\text{м}^2$ ($18,3 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела, при массе тела $<10 \text{ кг}$) разведенный в 200 мл 5% раствора декстрозы** в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 час:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на этапе индукционной терапии (недели 1–24): в 1-й день 1, 4, 7, 10, 13, 17 и 21 недель

	<ul style="list-style-type: none"> • на этапе консолидирующей терапии (недели 25–85; 10 6-недельных циклов): в 1-й день каждого цикла <p>Примечания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Детям младше 6 месяцев рекомендуется дополнительно снизить дозу до 1/3 относительно вышеописанной. При отсутствии проявлений значимой токсичности возможно рассмотреть адаптацию (повышение) дозы в соответствии с массой тела. • Терапию можно начинать с короткой инфузии винкристина с последующим введением карбоплатина через 1 час.
<p>Альтернативные схемы консолидирующей терапии при развитии реакций гиперчувствительности к карбоплатину**:</p> <p>цисплатин** + винкристин** или циклофосфамид** + винкристин**</p>	<p>Цисплатин** + винкристин** каждые 6 недель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Винкристин** 1,5 мг/м² (0,05 мг/кг массы тела, при массе тела <10 кг) [максимальная доза 2 мг] болюсно или в виде короткой в/в инфузии: в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого цикла • Цисплатин** 30 мг/м² (1 мг/кг массы тела, при массе тела <10 кг) разведенный в 200 мл 5% раствора декстрозы** в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 часа: в 1-й и 2-й дни каждого цикла <p>Циклофосфамид** + винкристин** каждые 6 недель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Винкристин** 1,5 мг/м² (0,05 мг/кг массы тела, при массе тела <10 кг) [максимальная доза 2 мг] болюсно или в виде короткой в/в инфузии: в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого цикла • Циклофосфамид** 1500 мг/м² (50 мг/кг, при массе тела <10 кг) разведенный в 200 мл 5% раствора декстрозы** в виде внутривенной инфузии продолжительностью 1 час: в 1-й

	<p>день каждого цикла</p> <p><i>Примечания:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Детям младше 6 месяцев рекомендуется дополнительно снизить дозу до 1/3 относительно вышеописанной. При отсутствии проявлений значимой токсичности возможно рассмотреть адаптацию (повышение) дозы в соответствии с массой тела.</i> • <i>У детей первого года жизни выше риск развития нарушений электролитного баланса на фоне применения цисплатина</i> • <i>Пациентам с выраженным нарушением зрения не рекомендуется применение цисплатина в связи с высоким риском развития ототоксичности</i> • <i>Каждая из 2 комбинаций может быть введена пациенту не более 5 раз (то есть, не более 10 6-недельных циклов химиотерапии)</i> • <i>Лечение не может продолжаться более 81 недели от момента старта химиотерапии.</i>
<p><i>Альтернативные схемы</i></p>	
<p><i>Винбластин**</i></p>	<p><i>Винбластин** внутривенно болюсно еженедельно:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>0,17 мг/кг массы тела — при площади поверхности тела <0,6 м²</i> • <i>5 мг/м² (максимальная разовая доза - 10 мг) — при площади поверхности тела ≥0,6 м²</i> • <i>Общая продолжительность монотерапии винбластином** может достигать 70 недель</i>
<p><i>Винбластин** + бевацизумаб**</i></p>	<p><i>Винбластин** 6 мг/м²:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>На этапе индукционной терапии: 1 раз в неделю в течение 6 месяцев</i> • <i>На этапе консолидирующей терапии: 1 раз в</i>

	<p style="text-align: center;"><i>2 недели в течение 6–12 месяцев</i></p> <p><i>Бевацизумаб 10 мг/кг:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>На этапе индукционной терапии (недели 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24): 1 раз в 2 недели</i> • <i>На этапе консолидирующей терапии: 1 раз в 3 недели в течение 6–12 месяцев</i>
--	--

- Пациентам с НФ1 с ГЗП, получающим терапию комбинацией винкристина** и карбоплатина**, особенно детям младшего возраста **рекомендуется** использование центральных венозных катетеров [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с НФ1 с ГЗП, получающим терапию комбинацией винкристина** и карбоплатина**, **рекомендуется** адекватная гидратация: применение протокола в объеме 2000 (–3000) мл/м² в течение 24 часов или более коротких протоколов гидратации [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *пациентам с диэнцефальным синдромом при проведении гидратации необходим тщательный мониторинг электролитов, массы тела и диуреза.*

- Пациентам с НФ1 с ГЗП, получающим терапию комбинацией винкристина** и карбоплатина**, **рекомендуется** антиэметическая терапия: на фоне применения карбоплатина** возможно назначение селективных блокаторов серотониновых 5HT₃-рецепторов (например, ондансетрона** 5 мг/м²) [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *первая доза ондансетрона** вводится до введения химиотерапевтических препаратов, далее — каждые 8–12 часов.*

- Пациентам с НФ1 с ГЗП, получающим терапию комбинацией винкристина** и карбоплатина**, **рекомендуется** профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм]** в дозе 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на кг массы тела в сутки в 2 приема через каждые 12 часов [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам женского пола детородного возраста с НФ1 с ГЗП, получающим терапию комбинацией винкристина** и карбоплатина**, **рекомендуется** применение контрацепции [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.2. Хирургическое лечение

- Пациентам с НФ1 при выраженной внешней деформации, болевом синдроме, сдавлении дыхательных путей, компрессии ствола мозга, потере неврологической функции **рекомендуется** рассмотреть вопрос о хирургическом лечении [44,114,115,271–274].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: с учетом того, что ПН формируются вдоль стволов периферических нервов, полное (радикальное) удаление опухоли сопряжено с риском необратимого повреждения нервов, поэтому радикальное хирургическое иссечение применяют редко. Также во многих случаях операция невозможна из-за тесного контакта опухоли с жизненно важными органами. ПН является высоко васкуляризированной опухолью, в связи с чем хирургическое вмешательство может быть ассоциировано с выраженной кровопотерей. В настоящий момент хирургическое лечение не является основным способом лечения ПН, рассматривается при жизнеугрожающих ситуациях, связанных с масс-эффектом опухоли и требующих немедленного реагирования. Также возможно рассмотреть хирургическое лечение с целью эстетической коррекции после или в процессе медикаментозного лечения. В каждом клиническом случае показания и объем хирургического лечения определяется индивидуально [44,114,115,271–274]. Критерий операбельности может быть оценен экспертной командой врачей, имеющей опыт в хирургическом лечении ПН.

3.3. Лечение АНОНБП

- Пациентам с локализованной АНОНБП **рекомендуется** радикальное хирургическое удаление опухоли [215].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при подозрении на АНОБП рекомендуется первичная резекция, если она безопасна и выполнима. В противном случае следует провести диагностическую биопсию под радиологическим контролем. Эта биопсия должна проводиться по усмотрению мультидисциплинарной команды, поскольку опухоли могут быть неоднородными, что может привести к ложноотрицательному результату из-за отсутствия злокачественных участков опухоли.

3.4. Лечение ЗООПН

ЗООПН является крайне агрессивной саркомой мягких тканей с ограниченными методами терапии и плохим прогнозом для жизни.

При подозрении на ЗООПН ведение пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей врачей-хирургов, врачей-радиологов, врачей-патологоанатомов, врачей-онкологов, врачей-лучевых терапевтов в профильных центрах.

- Пациентам с локализованной ЗООПН **рекомендуется** радикальное хирургическое удаление опухоли [275–278].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: наилучшим вариантом лечения является радикальная хирургическая резекция опухоли в объеме R0

- Пациентам с ЗООПН после оперативного лечения (с целью местного контроля) или с неоперабельной опухолью (с паллиативной целью) может быть **рекомендована** лучевая терапия [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с генерализованной или неоперабельной ЗООПН **рекомендуется** сарком-ориентированные протоколы лечения с использованием цитостатической терапии в профильных центрах(см. клинические рекомендации по лечению сарком мягких тканей) [275–277].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: лекарственное лечение ЗООПН может включать такие агенты, как доксорубицин**, трабектедин, ифосфамид**, дакарбазин** и пазопаниб. Неoadъювантная химиотерапия с использованием ифосфамида** и доксорубицина** может быть назначена для уменьшения объема опухоли и облегчения хирургического удаления; однако эта практика не получила широкого распространения [53,279,280]. Adъювантная химиотерапия с использованием той же комбинации также остается спорной [277]. Монотерапия антрациклинами часто используется в качестве первой линии терапии для паллиативного лечения пациентов с метастатическим заболеванием [53,280]. Решения о лечении, о первоначальной операции и/или неoadъювантной/адъювантной химио- или радиотерапии должны приниматься под руководством опытной мультидисциплинарной команды [199].

3.5. Лечение кожных нейрофибром

- Пациентам с НФ1 с кожными нейрофибромами, которые доставляют пациенту дискомфорт, **рекомендуется** хирургическое удаление [199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: удаление может проводиться различными способами и включать одну или несколько из следующих медицинских услуг [199]:

- Удаление аномальных разрастаний тканей (нейрофиброматоза)
- Удаление доброкачественных новообразований кожи
- Удаление доброкачественных новообразований кожи методом электрокоагуляции
- Удаление доброкачественных новообразований подкожно-жировой клетчатки
- Лазерная коагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки головы и шеи
- Электрокоагуляция
- Радиочастотная абляция периферических нервов, сплетений, вегетативных ганглиев
- Радиочастотная термоабляция
- Криодеструкция кожи
- Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки головы и шеи
- Электрокоагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки головы и шеи

- *Лазерная коагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки головы и шеи*
- *Удаление новообразования кожи и подкожной клетчатки головы и шеи радиоволновым методом*
- *Криодеструкция новообразования кожи и подкожной клетчатки головы и шеи*
- *Лазерная коагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки туловища*
- *Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки туловища локальное*
- *Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки туловища*
- *Удаление новообразования кожи и подкожной клетчатки туловища радиоволновым методом*
- *Электрокоагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки туловища*
- *Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки верхней конечности локальное*
- *Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки верхней конечности*
- *Электрокоагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки верхней конечности*
- *Лазерная коагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки верхней конечности*
- *Удаление новообразования кожи и подкожной клетчатки верхней конечности радиоволновым методом*
- *Криодеструкция новообразования кожи и подкожной клетчатки верхней конечности*
- *Иссечение новообразования кожи и подкожной жировой клетчатки нижней конечности локальное*
- *Электрокоагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки нижней конечности*
- *Лазерная коагуляция новообразования кожи и подкожной клетчатки нижней конечности*
- *Удаление новообразования кожи и подкожной клетчатки нижней конечности радиоволновым методом*
- *Криодеструкция новообразования кожи и подкожной клетчатки нижней конечности с помощью лазера, хирургически, с использованием электрокоагуляции или радиочастотной абляции.*

3.6. Лечение ортопедических проявлений

Лечение ортопедических проявлений должно осуществляться в профильных медицинских учреждениях, имеющих опыт наблюдения и лечения пациентов с НФ1, мультидисциплинарной командой.

Консервативными методами лечения, которые показаны пациентам с НФ1 при наличии ортопедической патологии является: лечебная физкультура, массаж общих и пораженных отделов опорно-двигательного аппарата, ортезирование, применение инфузий препаратов группы бифосфонатов.

Ортезирование пациентам с НФ 1 при наличии ВЛСКГ показано на разных этапах лечения заболевания. На этапе предотвращения патологического перелома костей голени — в возрасте до 3–5 лет — изготовление и ношение тьютора на голень и стопу, старше 5 лет — аппарат во всю ногу с захватом коленного и голеностопного сустава, замковый или аппарат на всю ногу с двойным следом (при выраженном укорочении (>7 см). При наличии псевдоартроза или после проведенного хирургического вмешательства, в возрасте до 3–5 лет (в связи с невозможностью изготовить аппарат,) пациентам показано ношение тьютора, в более старшем возрасте (или при возможности изготовления) — аппарата во всю ногу с компенсацией укорочения или с двойным следом. Сроки ортезирования определяются этапом лечения пациента, выраженностью укорочения нижней конечности, опасностью рефрактур и состоянию костной ткани.

Ортезирование (ношение тьютора на предплечье или аппарата на предплечье с захватом лучезапястного сустава) пациентов с НФ1 при наличии ВЛСП также показано как на этапе подготовки к реконструктивным вмешательствам по восстановлению целостности пораженных костей (с целью снижения выраженности формирования вторичных деформаций и девиации кисти), так и после, в сроках, определяющимся этапом лечения пациента, опасностью рефрактур и состоянию костной ткани.

Хирургические вмешательства, направленные на предупреждение патологических переломов костей голени представлены в виде остеопластик костей голени по заднемедиальной поверхности с применением аутотрансплантатов и различных видов остеопластических материалов (композиционные костно-пластические материалы, костные аллотрансплантаты).

Методом выбора, при лечении сформировавшихся псевдоартрозов костей голени, являются:

- Остеопластика (ауто- и аллотрансплантатами, изолировано или комбинировано) области фрагментов псевдоартроза с использованием метода чрескостного остеосинтеза, возможно, в сочетании с применением интрамедуллярных*

конструкций (педиатрические гибкие стержни, телескопические конструкции и иные педиатрические стержни в зависимости от возраста пациента).

- *Остеопластика (ауто- и аллотрансплантатами, изолировано или комбинировано) области фрагментов псевдоартроза с использованием интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза у детей старше 14 лет (ориентир — отсутствие функционирующих зон роста костей голени).*
- *Микрохирургические техники замещения дефектов костей аутотрансплантатами контралатеральной конечности при наличии выраженных дефектов большеберцовой кости (более 5,0 см) или костей предплечья.*

Коррекция вторичных деформаций и укорочения конечностей, выборе уровня остеотомии(й), выполнении оперативного вмешательства и оценке результатов коррекции осуществляются по общим правилам планирования и коррекции деформаций с учетом референтных линий и углов [281–284].

При наличии деформаций нижних конечностей с вершиной деформаций на уровне зон роста или эпифизарного отдела кости у детей с функционирующей зоной роста, при наличии одноплоскостных деформаций, методом выбора является метод управляемого роста или временного гемиепифизиодеза. При выполнении корригирующих остеотомий костей предплечья (после достижения консолидации и/или восстановления путем применения микрохирургической техники) необходимо помнить о высоком риске рецидива псевдоартроза и выполнять их только при выраженных деформациях (более 20 градусов), затрудняющие самообслуживание пациента.

При наличии деформаций более 20 градусов у пациентов с ВЛСКГ, расположение вершины деформации области диафиза кости, у детей с нефункционирующими зонами роста методом выбора являются различные виды корригирующих остеотомий с использованием накостного, внутрикостного и чрескостного остеосинтеза.

При наличии деформаций и укорочения пораженного сегмента (длинные трубчатые кости) необходимо выполнять остеотомию(и), одномоментную коррекцию деформации(й) и удлинение при помощи моторизованных интрамедуллярных телескопических стержней [285–287]. В качестве интрамедуллярных удлиняющих систем могут быть использованы стержни, в основе действия которых лежит магнитное поле, или электромагнитный привод. В случаях недостаточной ширины костно-мозгового канала удлинение может производиться экстракортикально [288].

Хирургическое лечение пациентов с НФ1, в основном, заключается в выполнении корректирующего инструментального вмешательства на позвоночнике, поскольку

использование ортопедических изделий не позволяет остановить деформацию. Пациентам так же может потребоваться хирургическое вмешательство в связи с болевым синдромом как при патологии опорно-двигательной системы, так и в связи с переломами. Рекомендуется рассмотреть возможность хирургического вмешательства на позвоночнике пациентам с НФ1 с тяжелым искривлением (угол Кобба для большой кривизны $\geq 50^\circ$) или высокой скоростью прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год) для сохранения баланса туловища, коррекции деформации грудной клетки и улучшения общего качества жизни [145,289,290]

При принятии решения о хирургическом вмешательстве необходимо учитывать снижение функции дыхания, деформацию ребер, гиперкифоз, влияние на мобильность и функционирование пациента, наклон таза и дисбаланс туловища.

- Пациентам с НФ1 с незавершенным ростом скелета **рекомендуется** рассмотреть возможность использования не препятствующего росту инструментария для стабилизации позвоночника [291].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Пациентам с НФ1 для исправления скелетных деформаций **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения заднего спондилодеза с использованием технологии динамической фиксации по типу «двойных стержней», применение систем динамической фиксации с воздействием на позвоночник и ребра (Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib, VEPTR, и его аналоги) с целью коррекции деформации ребер по типу «сложенного зонта», полисегментные конструкции с или без фиксации таза в зависимости от вовлечения таза в сколиотический изгиб [292].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Пациентам с НФ1 при ложных суставах, переломах длинных трубчатых костей, а также у пациентов, не способных самостоятельно ходить, при переломах бедра, для стабилизации отломков и возможностей ранней вертикализации, реабилитации и ускорения консолидации **рекомендуется** рассмотреть возможность интрамедуллярного или надкостного, а также сочетание метода Илизарова и погружных металлоконструкций [293,294].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: переломы возникают у пациентов с НФ1 на фоне остеопороза и возможного дефицита витамина D. При выборе консервативного пути лечения с гипсованием следует избегать длительной иммобилизации.

3.7. Лечение эндокринных нарушений

- Пациентам с НФ1 с нарушениями роста **рекомендуется** рассмотреть вопрос о терапии соматотропином**, при развитии дефицита других гормонов — о соответствующей заместительной терапии, при развитии истинного ППР — о терапии аналогами гонадолиберина [295].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: данная терапия позволяет улучшить показатели конечного роста и социальную адаптацию пациентов в НФ1.

3.8. Лечение неврологических и психиатрических нарушений

В случае выраженного двигательного дефицита, вызванного подкожными нейрофибромами, рассматривают вопрос об их удалении (см. раздел 3.4). У пациентов с неоперабельными плексиформными нейрофибромами, вызывающими стойкий неврологический дефицит, возможно использование селуметиниба (см. раздел 3.1 «Медикаментозное лечение»). Вне зависимости от основного выбранного метода лечения (наблюдение/хирургическое удаление/таргетная терапия), всем пациентам с НФ1 показано проведение двигательной реабилитации (лечебная физкультура) — см. раздел 4.

Антиэпилептическая терапия пациентам с НФ1 и эпилепсией назначается в зависимости от формы эпилепсии и характера приступов. При фармакорезистентной терапии возможны хирургическое лечение/стереотаксической лучевая терапия.

На сегодняшний день не существует специфических методов терапии когнитивных нарушений у пациентов с НФ1. Для определения тактики лечения интеллектуальных нарушений необходима верификация их этиологии.

При выявленной задержке ребенка в психомоторном и/или речевом развитии необходимо направить ребенка к соответствующему специалисту для раннего вмешательства и коррекции. Может быть полезна когнитивно-поведенческая терапия [89,296].

3.9. Лечение психических нарушений и расстройств нейропсихического развития

- Пациентам с НФИ с диагностированными психическими нарушениями (депрессией и/или тревогой) или расстройствами нейропсихического развития (РАС, СДВГ, нарушения развития речи, учебных навыков, интеллектуального развития) **рекомендуется** динамическое наблюдение врача-психиатра и терапия диагностированных состояний согласно соответствующим клиническим рекомендациям [199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: психосоциальное благополучие и состояние познавательных процессов (восприятия, внимания, памяти, мышления и т. д.) пациентов с НФИ следует оценивать при каждом обращении к врачу.

3.10. Лечение болевого синдрома

Болевой синдром у пациентов с НФИ может быть соматическим и обусловлен ортопедическими проблемами (сколиоз, псевдоартрозы) или нейропатическим за счет симптоматических нейрофибром. Для лечения хронической боли у пациентов с НФИ, как и при других заболеваниях, используется биопсихосоциальный подход, основанный на выявлении этиологии боли у каждого пациента и воздействия как на соматогенный, так и на эмоциональный, психогенный компонент боли, как правило усиливающий интенсивность и продолжительность боли, снижающий болевой порог.

Все методы, направленные на снижение нейропатической боли у пациентов с нейрофибромами можно разделить на две основные группы:

- адъювантные анальгетики и интервенционные методы, направленные на снижение интенсивности болевого синдрома;
- патогенетическая терапия (селуметиниб при плексиформных неоперабельных нейрофибромах) и хирургическое удаление, направленные на устранение этиологии болевого синдрома.

Для симптоматического лечения нейропатической боли у пациентов с НФИ применяют фармакотерапию и интервенционные методы лечения. К препаратам I-й линии, использующимся в лечении нейропатической боли относят антиконвульсанты: габапентиноиды (габапентин, прегабалин), карбамазепин и окскарбазепин и антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и

норадреналина (СИОЗСН; венлафаксин, дулоксетин) и трициклические (амитриптилин, милнаципран). У пациентов с локализованной болью возможно применение лидокаиновых пластырей. Следует с осторожностью применять трициклические антидепрессанты ввиду их кардиотоксического эффекта, в случаях кардиоваскулярной манифестации НФ1 предпочтение отдают СИОЗСН и наиболее безопасному трициклическому антидепрессанту, милнаципрану. У пациентов с хронической болезнью почек габапентиноиды используются только при отсутствии эффекта при использовании других методов терапии под контролем анализов крови с еженедельным расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

При неэффективности/парциальной эффективности адъювантных анальгетиков применяют опиоидные анальгетики. Как правило, следует начинать с трамадола. При необходимости введения наркотических анальгетиков, целесообразен подбор необходимой дозы морфина с переводом в эквивалентную дозу других анальгетиков (напр., ТТС фентанила). У детей подбор наркотических анальгетиков следует проводить в условиях стационара или на дому под контролем невролога/врача по паллиативной помощи/анестезиолога-реаниматолога в связи с высокими рисками побочных эффектов.

Применение интервенционных методов лечения обсуждается с пациентом/законными представителями и может быть предложено на любом этапе лечения даже при хорошем ответе на фармакотерапию, если потенциальная польза (отказ от анальгетиков, полный регресс болевого синдрома) значительно превышает потенциальные риски, связанные с интервенцией. В зависимости от локализации болевого синдрома и его этиологии, пациенту может быть предложено проведение эпидуральных блокад и блокад периферических нервов с обязательным использованием современных методов УЗ/Rg-навигации. Блокады могут применяться в том числе с диагностической целью для определения симптоматической нейрофибромы в случаях множественного поражения и трудностей клинико-инструментальной верификации. При неэффективности или парциальной эффективности лечебно-диагностического блока, может быть предложена импульсная радиочастотная абляция пораженного нерва и/или корешка (радиочастотная ризотомия).

- Пациентам с НФ1 с нейропатическим болевым синдромом **рекомендовано** применение #прегабалина**. При нейропатической боли лечение начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Продолжительность лечения — до 8 недель. [297,298].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

- Пациентам с НФ1 с распространенным болевым синдромом и отсутствием эффекта на фармакотерапию/частичным эффектом **рекомендовано** применение методов продленной анестезии, прежде всего установка эпидуральных портов и интратекальная терапия [299,300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.11. Лечение снижения мышечной силы

- Пациентам с НФ1 **рекомендовано** рассмотреть при снижении мышечной силы #левокарнитин 1000 мг/сут (500 мг x 2 раза в день) для улучшения мышечной силы [301].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: применение #левокарнитина при НФ1 у детей изучалось в клиническом исследовании, которое показало его потенциальную пользу в отношении увеличения мышечной силы [301], однако для подтверждения данного факта требуются дальнейшие исследования, охватывающие большее количество пациентов детского возраста.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

НФ1 оказывает значительное влияние на психосоциальное и нейропсихологическое состояние и влияет на качество жизни.

Необходимо, чтобы психолог был членом мультидисциплинарной команды, чтобы поддерживать пациентов и семьи при принятии решений о диагностике, ведении и лечении [199].

При стабильном соматическом статусе и отсутствии противопоказаний, пациентам с НФ1 показано проведение ЛФК. Не противопоказано посещение спортивных кружков и секций.

Использование методов медицинской реабилитации определяется индивидуально, в зависимости от клинических проявлений заболевания

Регулярная физическая терапия и реабилитация способны повысить продолжительность и качество жизни пациентов, улучшить их функциональный и социальный статус.

Реабилитация пациентов с НФ I ставит перед собой следующие цели:

- *увеличить мобильность пациентов;*
- *предотвратить развитие контрактур в суставах и атрофию мышц;*
- *замедлить прогрессирование ортопедических осложнений.*

Процесс достижения поставленных целей реабилитации определяет следующие задачи:

- *не допустить формирования ранних контрактур;*
- *замедлить процесс атрофии мышц вследствие адинамии;*
- *продлить функциональную активность пациентов;*
- *препятствовать развитию контрактур суставов конечностей;*
- *увеличить подвижность пациентов (сохранить/повысить объем и амплитуду движений);*
- *дать возможность физиологическому развитию и функционированию внутренних органов и систем.*

Методы реабилитации пациентов с НФ I делятся на нетехнические (к ним относятся физиолечение, лечебная физкультура, массаж; растяжение мышц и др.) и

технические (ортезирование и корсетирование туловища и конечностей), включая хирургическую коррекцию ортопедических проблем, препятствующих их результативному выполнению и другие методы (наложение циркулярных гипсовых повязок; роботизированная механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы, применение тренажеров реабилитационных; плавание).

Использование методов медицинской реабилитации определяется индивидуально, в зависимости от клинических проявлений заболевания и функционального статуса пациента:

- *лежащие,*
- *сидячие,*
- *ходячие.*

4.1. Реабилитация лежачих пациентов

Основным положением таких пациентов в домашних условиях является положение «лежа», которое угрожаемо формированием привычных, запоминающихся порочных установок конечностей и их сегментов ввиду действия сил гравитации на конечности и отсутствия способности больного к антигравитационным движениям, а также возникновением осложнений. Ввиду характерной для таких детей (в силу слабости мышц-аддукторов бедер) позы «лежа на спине с повернутыми наружу бедрами» формируются не только паралитические вывихи тазобедренных суставов, но и возникают тяжелых пролежней на больших вертелах бедер. Очень важно в этом контексте, чтобы положение ребенка в постели и на любой другой поверхности было функционально выгодным и предотвращало возможность реализации порочных установок и их осложнений. Для этого рекомендуются частые смены положения тела в постели; использование подручных средств, которые могут легко изменять свою форму и принимать вес конечности на себя, тем самым имитируя антигравитационное действие (например, матрас, наполненный злаками). Стимуляция повседневной активности — игры и другие активные занятия, как с использованием специальных приспособлений (например, облегченные игрушки), так и без них, должны применяться в максимально возможной степени.

Цели реабилитации лежачих пациентов:

- увеличение объема и амплитуды активных/пассивных движений в любом сегменте тела и конечностей; улучшение степени контроля головы/движений в трансверзальной плоскости в положении «лежа на спине»;

- улучшение ручной манипуляции; создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
 - замедление развития истинных атрофий мышц и атрофий бездействия;
 - разработка суставов и профилактика образования контрактур.
- Лежачим пациентам с НФ1 **рекомендуются** упражнения лечебной физкультуры с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: во время занятий физической терапией с лежачими пациентами удобно использовать резиновые или тряпичные ленты для подвешивания сегментов конечностей. Такой способ подходит для применения как на верхних (плечи), так и на нижних конечностях (бедро-колени-голень).

- Лежачим пациентам с НФ1 с респираторными нарушениями **рекомендуется** массаж грудной клетки для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Лежачим пациентам с НФ1 **рекомендуется** вертикализация с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Лежачим пациентам с НФ1 **рекомендуются** ортезы для конечностей и туловища, специализированные и адаптированные для инвалидов приспособления для позиционирования (системы для ортостатической поддержки) с целью придания приподнятого, функционального положения с необходимой фиксацией туловища и поддержкой головы для побуждения к двигательной активности [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Сидячим и лежачим пациентам с НФ1 для обеспечения общей мобильности **рекомендуются** кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией

— поддержкой головы и тела, в том числе для больных ДЦП, прогулочные (для инвалидов и детей-инвалидов) [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Лежачим пациентам с НФ1 в положении сидя с целью препятствия образованию сколиотической деформации позвоночника **рекомендуется** использование ортеза туловища (функционально-корректирующего корсета), изготовленного индивидуально по слепку с использованием вытяжения петель Глиссона за голову [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

4.2. Реабилитация сидячих пациентов

Для сидячих пациентов крайне важно соблюдение принципа дозирования физической нагрузки, внедрения физической терапии в образ жизни.

Ведущее положение - положение «сидя», ввиду слабости скелетных мышц, неспособности к самостоятельному изменению положения тела/позы и погрешностях пострурального контроля формируется несимметричный паттерн посадки: неравномерное распределение опоры на кости таза, с формированием перекоса таза и быстрое развитие сколиотической деформации позвоночника. В связи с этим особое внимание должно придаваться симметричному развитию телосложения пациентов и правильному позиционированию.

- Сидячим пациентам с НФ1 без контрактур для поддержания вертикальной позы и способности к передвижению с помощью средств дополнительной опоры **рекомендуется** использование индивидуальных специализированных ортезов — ортопедических аппаратов на нижние конечности и туловище [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Сидячим пациентам с НФ1 для улучшения осанки и двигательных функций **рекомендуются** ортезы на туловище — корсеты функционально-корректирующие (грудо-пояснично-крестцовые типа TSLO) [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Сидячим пациентам с НФ1, обладающим достаточной силой, для облегчения стояния и ходьбы с помощью других лиц **рекомендуются** ортопедические

аппараты — облегченный аппарат на нижние конечности и туловище или аппараты на голеностопный и коленный суставы, или аппараты на всю ногу, или аппарат на нижние конечности и туловище для реципрокной ходьбы (RGO) [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Сидячим пациентам с НФ1 для оказания помощи пациенту в повседневной жизни, развития и поддержания ежедневно используемых им навыков **рекомендуется** эрготерапия [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

4.3. Реабилитация ходячих пациентов

Для ходячих пациентов сохраняется приоритетность принципов дозирования физической нагрузки и внедрения физической терапии в повседневную жизнь.

Дети данной группы стремятся к активному передвижению и ходьбе.

В целом для ходячих детей в сравнении с сидячими детьми характерно более мягкое течение ортопедических осложнений (развитие контрактур в суставах конечностей, формирования деформации позвоночника) и их прогрессирования.

Цели реабилитации ходячих пациентов примерно те же, что и у сидячих пациентов с добавлением цели повышения выносливости/толерантности к физическим нагрузкам.

- Стоячим пациентам с НФ1 с целью укрепления всех групп мышц туловища **рекомендуется** ежедневные растяжки, контроль осанки, динамическое укрепление плечевого пояса, поясницы, а также акцент на ежедневные домашние тренировки [303].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Ходячим пациентам с НФ1 для улучшения осанки и двигательных функций **рекомендуются** ортезы на туловище — корсеты функционально-корректирующие (грудо-пояснично-крестцовые — типа TSLO) [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

5.1 Медико-генетическое консультирование и обследование

- Пациентам с НФ1 и членам семьи **рекомендуется** проведение медико-генетического консультирования при планировании семьи с целью определения прогноза потомства и тактики дальнейшего обследования [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентов с НФ1 **рекомендовано** проинформировать о возможности пренатальной и преимплантационной диагностики при планировании деторождения с профилактической целью [11]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- В семьях пациентов с НФ1 **рекомендовано** проведение молекулярно-генетической диагностики при пренатальной и преимплантационной диагностике (в этом случае, как правило, идентифицируется патогенный вариант, найденный у пробанда) с профилактической целью [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

5.2 Вакцинация

- Пациентам с НФ1 **рекомендовано** проведение вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью профилактики инфекционных заболеваний/снижения тяжести их проявлений [304].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

***Комментарии:** НФ1 не является противопоказанием к проведению вакцинации с использованием вакцин любого типа [Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок], а также для вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19), в соответствии с инструкциями к*

препаратам [305]. Плановую иммунизацию пациенту с НФ1 проводят в соответствии с национальным календарем профилактических прививок в период стабильного состояния

Метод диагностики	Показания	Возраст	Кратность
-------------------	-----------	---------	-----------

основного заболевания. При развитии онкологических заболеваний необходимо учесть принципы вакцинации иммунокомпрометированных пациентов.

5.3 Общие принципы диспансерного наблюдения у пациентов с НФ1.

- Детей, у которых выявляется только шесть или более пятен «кофе с молоком», не соответствующих критериям диагноза НФ1, **рекомендуется** наблюдать, как если бы у них было заболевание, так как у 95% из них разовьется НФ1 [306].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Осмотр врача-офтальмолога	Клиническая оценка ГЗП: - оценка остроты, полей зрения и глазного дна	0–8 лет	- ежегодно, 1 раз в 6 мес. — по показаниям
ОКТ	Скрининг глиом оптических путей	0–8 лет	- когда есть возможность
Осмотр врача-невролога Осмотр врача-детского онколога или врача-детского онколога/гематолога	- Клиническая оценка ПН, кожных нейрофибром, признаков ЗООПН, опухолей головного мозга - Оценка неврологического дефицита	0–18 лет	- ежегодно до 10 лет - 1 раз в 2 года — старше 10 лет - 1 раз в 3 года — взрослые - в период перехода от подросткового к взрослому возрасту может потребоваться более частая систематическая клиническая оценка
МРТ головного мозга и лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием по показаниям	- Появление, персистенция или прогрессия неврологической симптоматики - Подозрение на ГЗП/мониторинг ГЗП - При неубедительном или ненадежном офтальмологическом обследовании у пациентов старше 2 лет - Подозрение на опухоль головного мозга/мониторинг опухоли - При планировании хирургического лечения опухоли головного мозга - Скрининг при невозможности соблюдения рекомендаций по офтальмологическому мониторингу	любой	- инициально и далее по клиническим показаниям
МРТ позвоночника (один отдел) с внутривенным контрастированием	- Появление, персистенция или прогрессия неврологической симптоматики	любой	- инициально и далее по клиническим показаниям

	<ul style="list-style-type: none"> - Оценка динамики имеющихся опухолевых образований - При планировании хирургического лечения опухоли спинного мозга - Скрининг при невозможности соблюдения рекомендаций по неврологическому мониторингу 		
МРТ мягких тканей в режиме «все тело» (коронарная проекция, режим STIR с подавлением жира)	Скрининг возможных ПН	10 лет и 18 лет	- однократно
	При наличии ПН любой локализации — оценка распространения	любой	- однократно - при необходимости дальнейшего мониторинга в случаях мультифокальных ПН
	Установленный диагноз НФ1 при невозможности соблюдения рекомендаций по мониторингу	любой	- однократно, далее по показаниям
МРТ мягких тканей (одной области) с контрастированием при клинически значимой ПН	Оценка симптоматической ПН	любой	<ul style="list-style-type: none"> - инициально - 1 раз в 6 мес. на фоне терапии селуметинибом - при прогрессировании симптомов - при подозрении на ЗООПН - при планировании хирургического лечения
ПЭТ/КТ с флуорезоксиглюкозой	Подозрение на ЗООПН, дифференциальный диагноз	любой	- однократно
Однофотонная эмиссионная КТ костей скелета	<ul style="list-style-type: none"> - Рутинно избегать назначения - Диагностика ортопедических состояний 	любой	- только при наличии показаний

5.4. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с глиомой головного мозга

1. Семьи детей с НФ1 должны быть проинформированы о возможных симптомах и признаках опухолей головного мозга.

2. Клиническая оценка должна проводиться в форме сбора анамнеза пациента и оценки признаков опухоли головного мозга (в частности, необычная или беспокоящая головная боль, эндокринные проблемы, связанные с дисфункцией гипоталамуса, очаговые неврологические нарушения, нейропсихологические нарушения, появление или учащение эпилептических приступов) и должна повторяться при каждом посещении врача с момента постановки диагноза.

3. Рутинная МРТ головного мозга не показана детям, у которых отсутствует ГЗП и которые находятся в стабильном соматическом статусе и не имеют клинических признаков опухоли головного мозга. Однако если у ребенка есть клинические подозрения на опухоль мозга (перечислены в пункте 2), то следует рекомендовать диагностическую визуализацию.

4. Для лечения симптоматической глиомы у детей с НФ1 используются те же подходы, что и при лечении спорадической глиомы у детей без НФ1. Междисциплинарная команда должна назначать лечение.

5. Следует избегать ЛТ при глиоме низкой степени злокачественности, хотя ЛТ может потребоваться, как важный вариант лечения, при глиоме высокой степени злокачественности.

5.5. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с кожной нейрофибромой

1. Клиническая оценка, состоящая из визуального осмотра и пальпации, должна начинаться с момента постановки диагноза НФ1 и повторяться при каждом посещении врача.

2. Дискомфорт для пациента должен быть основным показанием для лечения.

3. Удаление может проводиться различными способами: с помощью лазера, хирургически, с использованием электрокоагуляции или радиочастотной абляции. Если удаляется несколько опухолей, гистологическая оценка всех клинически очевидных мелких кожных нейрофибром не требуется.

4. Учитывая тяжесть видимых проявлений при НФ1 с кожной нейрофибромой, пациентам с кожной нейрофибромой следует предложить психологическую поддержку

5.6. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с плексиформной нейрофибромой

1. Клиническая оценка должна проводиться путем наблюдения, пальпации и неврологического осмотра клиницистами, имеющими опыт работы с НФ1.

2. Клиническая оценка ПН должна начинаться с момента постановки диагноза или рождения и проводиться при каждом посещении врача.

3. МРТ в режиме «все тело» должна проводиться для оценки распространенности опухолевого процесса в возрасте 15–20 лет или ранее, по показаниям.

4. Частота повторных визуализаций должна определяться индивидуально мультидисциплинарной командой на основе оценки уровня риска для конкретного пациента. Для пациентов с высоким риском развития ЗООПН может быть рассмотрена возможность проведения более частой оценки.

5. Клинический мониторинг ПН должен начинаться при первом выявлении и повторяться во время каждого визита.

6. Симптоматические ПН требуют проведения МРТ пораженной зоны. Симптоматические ПН требуют обследования с более короткими интервалами, в связи с риском развития АНОНБП, ЗООПН. Целесообразно использовать ПЭТ/КТ с ФДГ (предпочтительно ПЭТ/МРТ) в сочетании с клинической оценкой и данными МРТ

7. При симптоматической ПН операция является единственным методом лечения, который потенциально может вылечить опухоль.

8. МЕК-ингибиторы могут рассматриваться как вариант лечения симптоматической ПН и неоперабельной симптоматической ПН

9. Решение о лечении ПН должно приниматься и выполняться мультидисциплинарной командой, обладающей опытом в области НФ1.

5.7. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с орбитальной и периорбитальной

ПН

Клиническая оценка пациентов с НФ1, у которых подозревается наличие орбитальной и периорбитальной плексиформной нейрофибромы, должна заключаться в физикальном обследовании на предмет блефароптоза, проптоза, отека век, орбитальной дисплазии и/или дистопии, искривления (пери)орбитального скелета, пульсации глаза и косоглазия.

Оценка зрения и рефракции, полей зрения, глазной подвижности и центровки, а также оценка диска зрительного нерва для исключения глаукомы или нейропатии зрительного нерва должны быть основными этапами обследования пациентов с НФ1, у которых подозревается орбитальная и периорбитальная ПН

MPT головного мозга и орбит с КУ следует проводить всем детям с подозрением на орбитальную и периорбитальную ПН.

По возможности пациентам с НФ1 следует избегать КТ вследствие лучевой нагрузки

5.8. Диспансерное наблюдение детей НФ1 с ЗООПН и АНОНБП

1. Клиническая оценка ЗООПН должна состоять из оценки следующих факторов:

- Рост опухоли: быстрое увеличение размера или изменение скорости роста существующей ПН.*
- Болевой синдром: вновь появившийся, постоянный, ночной, трудно контролируемый*
- Вновь появившийся неврологический (или двигательный) дефицит, сенсорный дефицит. Следует обращать внимание на такие симптомы, как: нарушения функции мочевого пузыря, кишечника, проблемы с глотанием и затрудненное дыхание.*
- Консистенция опухоли: появление уплотнения в ранее мягкой ПН*

2. Если клинические признаки и симптомы указывают на злокачественную опухоль, исследование следует начать с региональной МРТ с КУ и ПЭТ/КТ с ФДГ.

3. При подозрении на АНОНБП или ЗООПН рекомендуется первичная резекция, если она безопасна и выполнима. В противном случае следует провести диагностическую биопсию под радиологическим контролем. Эта биопсия должна проводиться по усмотрению мультидисциплинарной команды, поскольку опухоли могут быть неоднородными, что может привести к ложноотрицательному результату из-за отсутствия злокачественных участков опухоли.

4. При ЗООПН основным методом лечения является срочная хирургическая резекция (если это возможно), наблюдательная тактика в данной ситуации не приемлема.

5. Решения о лечении, о первоначальной операции и/или неоадьювантной/адьювантной химио- или радиотерапии должны приниматься под руководством опытной мультидисциплинарной команды.

6. Если диагноз АНОНБП подтвержден биопсией, то первичным вариантом лечения должна быть радикальная операция в объеме R0.

7. Если АНОНБП не может быть резецирована, первоначальный скрининг с помощью МРТ с КУ должен проводиться не реже одного раза в 6 месяцев. В случае

роста опухоли или усиления симптомов обследование должно включать ПЭТ/КТ с ФДГ. После первоначальной клинической оценки интервал наблюдения должен определяться характеристиками опухоли.

5.9. Скрининг на фоне терапии селуметинибом

На фоне терапии селуметинибом должен осуществляться непрерывный мониторинг нежелательных реакций (по обращению пациента). Пациентам рекомендуется сообщать о любых новых нарушениях/изменениях состояния здоровья.

	Перед началом терапии	Первые 3 месяца терапии	Последующая терапия
Осмотр лечащего врача с оценкой соматического статуса (врач-невролог, врач-онколог, врач-детский онколог, врач-педиатр)	+	+	каждые 3 месяца
ЭХО-КГ с оценкой ФВ	+	+	каждые 3 месяца
ЭКГ с оценкой интервала QT	+	+	каждые 3 месяца
Клинический анализ крови развернутый, б/х крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, ЛДГ, КФК, АЛТ, АСТ, липаза, панкреатическая амилаза, общий прямой билирубин, электролиты)	+	+	каждые 3 месяца

Осмотр врача-офтальмолога в свете щелевой лампы, с оценкой состояния сетчатки и зрительной функции в целом	+		каждые 3 месяца
Осмотр врача-эндокринолога, врача-дерматолога, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога	По показаниям	По показаниям	По показаниям
МРТ в режиме «все тело»	+		
МРТ области с ПН	+		Каждые 6 месяцев (в более ранние сроки при появлении жалоб)

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с НФ1, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с НФ1 обычно занимается врач-невролог, при выявлении новообразований также врач-детский онколог, по клинической необходимости — врач-педиатр, врач-офтальмолог, врач-дерматовенеролог, врач-невролог, врач-нейрохирург, врач-травматолог-ортопед, врач-психиатр, -детский эндокринолог, врач-гастроэнтеролог, врач-пульмонолог и др.

Чаще госпитализация осуществляется в неврологическое отделение, а также, при появлении плеksiформных нейрофибром или других новообразований, в детское онкологическое отделение. В зависимости от клинических симптомов госпитализация возможна в хирургическое, ортопедическое, эндокринологическое, пульмонологическое или отделения других профилей.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для лечения, контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, контроля состояния различных органов и систем.

Плановая вакцинация у пациентов с НФ1 проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с учетом клинических проявлений болезни и осложнений.

Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в разделе 5.3

Показания для плановой госпитализации:

1. проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клиничко-лабораторных показателей, в т.ч, плановое комплексное обследование для решения вопроса о назначении/определения показаний к селуметинибу, мониторинг эффективности терапии и оценки НЯ у пациентов, получающих селуметиниб;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии);

3. состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения
4. отсутствие возможности обеспечения терапии в амбулаторных и стационароразмещающих условиях;
5. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

Показания для неотложной/экстренной госпитализации:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения согласно приказам по маршрутизации, принятым в регионе.

Показания к выписке пациента из стационара

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Оценка ответа на терапию

Оценка ответа осуществляется с помощью результатов волнометрического МРТ области ПН. При оценке ответа на лечение объем ПН рекомендовано оценивать согласно критериям REiNS [307]:

- как правило, выбирают наиболее клинически значимый очаг ПН — таргетный очаг;
- очаг должен быть измеримым (не менее 3 см³ или 3 см в одной плоскости);
- должен визуализироваться, как минимум, на 3 срезах;
- должен иметь четкие контуры во всех измерениях и быть хорошо различимым среди окружающих тканей;
- при ПН очень большого объема допустимо проводить измерение части опухоли с использованием воспроизводимых анатомических ориентиров. Нужно стремиться измерить большую часть ПН;
- некоторые ПН включают узловые очаги, отграниченные от остальной массы опухоли, что позволяет измерить их отдельно. Скорость их роста может отличаться от остальной части ПН. Такие узловые части ПН могут расцениваться как таргетные очаги.

Формула измерения объема опухоли:

$$V = \pi/6 \times A \times B \times C = 0.52 \times A \times B \times C \text{ (см}^3\text{)}$$

A = длина (см) B = ширина (см) C = толщина (см)

Критерии ответа ПН на терапию REiNS



Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на НФ1 выполнено молекулярно-генетическое тестирование	Да/нет
2.	Пациенту с НФ1 выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
3.	Пациенту с НФ1 выполнен общий анализ крови биохимический общетерапевтический (ионизированный кальций, фосфор, магний, щелочная фосфатаза)	Да/нет
4.	Пациенту с НФ1, которому планируется хирургическое вмешательство, выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/нет
5.	Пациенту с НФ1 с подозрением на ППП и/или с задержкой роста выполнены исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, исследование фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня общего эстрадиола в крови	Да/нет
6.	Пациенту с НФ1 с подозрением на СТГ-дефицит выполнено исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови	Да/нет
7.	Пациенту с НФ1 с высокорослостью выполнено исследование базального уровня соматотропного гормона в крови, инсулиноподобного ростового фактора I в крови	Да/нет
8.	Пациенту с НФ1 с объемными образованиями надпочечников выполнено исследование уровня метанефринов и норметанефринов в моче	Да/нет
9.	Пациенту с НФ1 с избыточной массой тела/ожирением выполнен глюкозотолерантный тест	Да/нет
10.	Пациенту с НФ1 при наличии/появлении неврологической симптоматики и/или при появлении болевого синдрома в конечностях выполнена МРТ позвоночника (один отдел) с	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	внутривены контрастированием	
11.	Пациенту с НФ1 при наличии ПН выполнена МРТ мягких тканей в режиме «все тело»	Да/нет
12.	Пациенту с НФ1 со зрительными симптомами или клиническими признаками ГЗП выполнена МРТ головного мозга и лицевого отдела черепа с внутривены контрастированием	Да/нет
13.	Пациенту с НФ1 при наличии клинических признаков опухоли головного мозга выполнена МРТ головного мозга с внутривены контрастированием	Да/нет
14.	Пациенту с НФ1 при подозрении на остеопению выполнена рентгеноденситометрия	Да/нет
15.	Пациенту с НФ1 и подозрением на деформацию сегмента (отдела) конечностей, позвоночника выполнена рентгенография пораженной части костного скелета в двух стандартных проекциях с захватом смежных суставов	Да/нет
16.	Пациенту с НФ1 при подозрении на опухолевое образование в брюшной полости выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза	Да/нет
17.	Пациенту с НФ1 при подозрении на наличие опухолевого образования мягких тканей выполнено ультразвуковое исследование мягких тканей	Да/нет
18.	Пациенту с НФ1, которому планируется терапия селуметинибом, выполнена регистрация электрокардиограммы, эхокардиография	Да/нет
19.	Пациенту с НФ1 при наличии признаков полового развития (ранее 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) выполнена рентгенография кистей и л/з суставов с определением степени дифференцирования скелета («костный возраст»)	Да/нет
20.	Пациенту с НФ1 при наличии эпизодов артериальной гипертензии выполнено УЗИ надпочечников	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
21.	Пациенту с НФ1 и эпилепсией/подозрением на эпилепсию выполнена электроэнцефалография	Да/нет
22.	Пациенту с НФ1, получающему селуметиниб, выполняется общий (клинический) анализ крови развернутый каждые 3 месяца терапии	Да/нет
23.	Пациенту с НФ1, получающему селуметиниб, выполняется эхокардиография каждые 3 месяца терапии	Да/нет

Список литературы

1. Farschtschi S. et al. The Neurofibromatoses // *Dtsch. Arztebl. Int. Dtsch Arztebl Int*, 2020. Vol. 117, № 20. P. 354–360.
2. Rasmussen S.A., Yang Q., Friedman J.M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // *Am. J. Hum. Genet. Am J Hum Genet*, 2001. Vol. 68, № 5. P. 1110–1118.
3. Zoller M. et al. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden // *Acta Derm. Venereol. Acta Derm Venereol*, 1995. Vol. 75, № 2. P. 136–140.
4. Duong T.A. et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France // *Orphanet J. Rare Dis. Orphanet J Rare Dis*, 2011. Vol. 6, № 1.
5. Madanikia S.A. et al. Increased risk of breast cancer in women with NF1 // *Am. J. Med. Genet. A. Am J Med Genet A*, 2012. Vol. 158A, № 12. P. 3056–3060.
6. Uusitalo E. et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1 // *J. Clin. Oncol. J Clin Oncol*, 2016. Vol. 34, № 17. P. 1978–1986.
7. Walker L. et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // *Br. J. Cancer. Br J Cancer*, 2006. Vol. 95, № 2. P. 233–238.
8. Evans D.G.R. et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989 // *Eur. J. Hum. Genet. Nature Publishing Group*, 2011. Vol. 19, № 11. P. 1187.
9. Uusitalo E. et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland // *J. Invest. Dermatol. J Invest Dermatol*, 2015. Vol. 135, № 3. P. 904–906.
10. Miller D.T. et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1 // *Pediatrics. Pediatrics*, 2019. Vol. 143, № 5.
11. Legius E. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation // *Genet. Med. Genet Med*, 2021. Vol. 23, № 8. P. 1506–1513.
12. Viskochil D. et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus // *Cell. Cell Press*, 1990. Vol. 62, № 1. P. 187–192.
13. Wang W. et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1 // *Front. Neurol. Front Neurol*, 2021. Vol. 12.
14. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-ого типа // *Успехи молекулярной онкологии*. 2017. Vol. 3. P.

- 37–49.
15. Bergoug M. et al. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation // *Cells*. Cells, 2020. Vol. 9, № 11.
 16. Anastasaki C. et al. Elucidating the impact of neurofibromatosis-1 germline mutations on neurofibromin function and dopamine-based learning // *Hum. Mol. Genet.* Oxford University Press, 2015. Vol. 24, № 12. P. 3518.
 17. Upadhyaya M. et al. An Absence of Cutaneous Neurofibromas Associated with a 3-bp Inframe Deletion in Exon 17 of the NF1 Gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a Clinically Significant NF1 Genotype-Phenotype Correlation // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 80, № 1. P. 140–151.
 18. Koczkowska M. et al. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation // *Genet. Med.* Genet Med, 2019. Vol. 21, № 4. P. 867–876.
 19. Castle B. et al. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 // *J. Med. Genet.* J Med Genet, 2003. Vol. 40, № 10.
 20. Yu Y. et al. NF1 patient missense variants predict a role for ATM in modifying neurofibroma initiation // *Acta Neuropathol.* Acta Neuropathol, 2020. Vol. 139, № 1. P. 157–174.
 21. Lammert M. et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment // *Arch. Dermatol.* Arch Dermatol, 2005. Vol. 141, № 1. P. 71–74.
 22. Evans D.G. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service // *Am. J. Med. Genet. A.* Am J Med Genet A, 2010. Vol. 152A, № 2. P. 327–332.
 23. Huson S.M. et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity // *J. Med. Genet.* J Med Genet, 1989. Vol. 26, № 11. P. 704–711.
 24. Kallionpää R.A. et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population // *Genet. Med.* Genet Med, 2018. Vol. 20, № 9. P. 1082–1086.
 25. Poyhonen M., Kytola S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland // *J. Med. Genet.* J Med Genet, 2000. Vol. 37, № 8. P. 632–636.
 26. Gutmann D.H. et al. Neurofibromatosis type 1 // *Nat. Rev. Dis. Prim.* Nat Rev Dis Primers, 2017. Vol. 3.
 27. Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity // *Curr. Probl. Cancer.* Curr Probl Cancer, 1982. Vol. 7, № 2. P. 1–34.

28. Antônio J.R., Goloni-Bertollo E.M., Trídico L.A. Neurofibromatosis: chronological history and current issues // *An. Bras. Dermatol. An Bras Dermatol*, 2013. Vol. 88, № 3. P. 329–343.
29. Vandembroucke I. et al. Genetic and clinical mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1 // *Hum. Genet. Hum Genet*, 2004. Vol. 114, № 3. P. 284–290.
30. Ferner R.E., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management // *Handb. Clin. Neurol. Handb Clin Neurol*, 2013. Vol. 115. P. 939–955.
31. DeBella K. et al. Use of “unidentified bright objects” on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Neurology. Neurology*, 2000. Vol. 54, № 8. P. 1646–1650.
32. Hernández-Martín A., Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease // *Actas Dermosifiliogr. Actas Dermosifiliogr*, 2016. Vol. 107, № 6. P. 454–464.
33. Ferrari F. et al. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 // *JAMA dermatology. JAMA Dermatol*, 2014. Vol. 150, № 1. P. 42–46.
34. Dombi E. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas // *N. Engl. J. Med. N Engl J Med*, 2016. Vol. 375, № 26. P. 2550–2560.
35. Helfferich J. et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas // *Crit. Rev. Oncol. Hematol. Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. Vol. 104. P. 30–41.
36. Pezzani L., Milani D. Epidemiology of Neurofibromatosis Type 1 // *Multidiscip. Approach to Neurofibromatosis Type 1. Springer, Cham*, 2020. P. 1–4.
37. Blakeley J.O., Plotkin S.R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis // *Neuro. Oncol. Neuro Oncol*, 2016. Vol. 18, № 5. P. 624–638.
38. Friedrich R.E. et al. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children // *World J. Surg. Oncol. BioMed Central*, 2005. Vol. 3, № 1. P. 1–6.
39. Korf B.R. Plexiform neurofibromas // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 89. P. 31–37.
40. Mautner V.F. et al. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1 // *Neuroradiology. Neuroradiology*, 2006. Vol. 48, № 3. P. 160–165.
41. Tchernev G. et al. Plexiform Neurofibroma: A Case Report // *Medicine (Baltimore)*.

- Medicine (Baltimore), 2016. Vol. 95, № 6.
42. Staser K., Yang F.C., Clapp D.W. Pathogenesis of Plexiform Neurofibroma: Tumor-Stromal/Hematopoietic Interactions in Tumor Progression // *Annu. Rev. Pathol. NIH Public Access*, 2012. Vol. 7. P. 469.
 43. Zwane N.P., Noffke C.E.E., Raubenheimer E.J. Solitary oral plexiform neurofibroma: review of literature and report of a case // *Oral Oncol.* Oral Oncol, 2011. Vol. 47, № 6. P. 449–451.
 44. Needle M.N. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994 // *J. Pediatr.* Mosby, 1997. Vol. 131, № 5. P. 678–682.
 45. Коновалов Н.А. et al. Лечение злокачественных опухолей оболочек периферических нервов: случаи из практики и обзор литературы // *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко*. 2019. Vol. 83, № 3. P. 64–72.
 46. de Vasconcelos R.A.T. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1 // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017. Vol. 75, № 6. P. 366–371.
 47. Sbidian E. et al. At-Risk Phenotype of Neurofibromatose-1 Patients: A Multicentre Case-Control Study // *Orphanet J. Rare Dis.* BioMed Central, 2011. Vol. 6, № 1. P. 51.
 48. Mautner V.F. et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1 // *Neuro. Oncol.* Neuro Oncol, 2008. Vol. 10, № 4. P. 593–598.
 49. Ferner R.E. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // *J. Med. Genet.* J Med Genet, 2007. Vol. 44, № 2. P. 81–88.
 50. Beert E. et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors // *Genes. Chromosomes Cancer.* Genes Chromosomes Cancer, 2011. Vol. 50, № 12. P. 1021–1032.
 51. Higham C.S. et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors // *Neuro. Oncol.* Neuro Oncol, 2018. Vol. 20, № 6. P. 818–825.
 52. Evans D.G.R. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 // *J. Med. Genet.* J Med Genet, 2002. Vol. 39, № 5. P. 311–314.
 53. Ferner R.E., Gutmann D.H. International Consensus Statement on Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis 1 // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62, № 5. P. 1573–1577.
 54. Ducatman B.S. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases // *Cancer.* 1986. Vol. 57, № 10. P. 2006–2021.

55. Evans D.G.R., Huson S.M., Birch J.M. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease // *Clin. Sarcoma Res. Clin Sarcoma Res*, 2012. Vol. 2, № 1.
56. Tucker T. et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1 // *Neurology*. 2005. Vol. 65, № 2. P. 205–211.
57. King A.A. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 // *Am. J. Med. Genet*. 2000. Vol. 93, № 5. P. 388–392.
58. Prudner B.C. et al. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives // *Neuro-oncology Adv. Neurooncol Adv*, 2019. Vol. 2, № Suppl 1. P. I40–I49.
59. Leroy K. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients // *Arch. Dermatol*. 2001. Vol. 137, № 7. P. 908–913.
60. Yuan Z. et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016 // *Oncotarget. Impact Journals, LLC*, 2017. Vol. 8, № 62. P. 104785.
61. Stucky C.C.H. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience // *Ann. Surg. Oncol. Ann Surg Oncol*, 2012. Vol. 19, № 3. P. 878–885.
62. Amirian E.S. et al. Pediatric and adult malignant peripheral nerve sheath tumors: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results program // *J. Neurooncol. J Neurooncol*, 2014. Vol. 116, № 3. P. 609–616.
63. Lafemina J. et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors // *Ann. Surg. Oncol. Ann Surg Oncol*, 2013. Vol. 20, № 1. P. 66–72.
64. Mantripragada K.K. et al. Telomerase activity is a biomarker for high grade malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 individuals // *Genes. Chromosomes Cancer. Genes Chromosomes Cancer*, 2008. Vol. 47, № 3. P. 238–246.
65. Brekke H.R. et al. Genomic changes in chromosomes 10, 16, and X in malignant peripheral nerve sheath tumors identify a high-risk patient group // *J. Clin. Oncol. J Clin Oncol*, 2010. Vol. 28, № 9. P. 1573–1582.
66. Listernick R. et al. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1 // *J. Pediatr. J Pediatr*, 1989. Vol. 114, № 5. P. 788–792.
67. Lewis R.A. et al. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata // *Ophthalmology. Ophthalmology*, 1984. Vol. 91, № 8. P. 929–935.
68. Lund A.M., Skovby F. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1 // *Eur. J.*

- Pediatr. Eur J Pediatr, 1991. Vol. 150, № 12. P. 835–838.
69. Prada C.E. et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1 // J. Pediatr. J Pediatr, 2015. Vol. 167, № 4. P. 851-856.e1.
 70. Blazo M.A. et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1 // Am. J. Med. Genet. A. Am J Med Genet A, 2004. Vol. 127A, № 3. P. 224–229.
 71. Listernick R. et al. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study // J. Pediatr. J Pediatr, 1994. Vol. 125, № 1. P. 63–66.
 72. Listernick R. et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force // Ann. Neurol. Ann Neurol, 1997. Vol. 41, № 2. P. 143–149.
 73. Molloy P.T. et al. Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity // Neurology. Neurology, 1995. Vol. 45, № 10. P. 1897–1902.
 74. Kornreich L. et al. Optic Pathway Glioma: Correlation of Imaging Findings with the Presence of Neurofibromatosis // AJNR Am. J. Neuroradiol. American Society of Neuroradiology, 2001. Vol. 22, № 10. P. 1963.
 75. Deliganis A. V., Geyer J.R., Berger M.S. Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen Disease) in childhood optic glioma // Neurosurgery. Neurosurgery, 1996. Vol. 38, № 6. P. 1114–1119.
 76. Listernick R. et al. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history // J. Pediatr. J Pediatr, 1995. Vol. 127, № 5. P. 718–722.
 77. Laue L. et al. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone analogue // Am. J. Dis. Child. Am J Dis Child, 1985. Vol. 139, № 11. P. 1097–1100.
 78. Listernick R. et al. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1 // Neurology. Neurology, 2004. Vol. 63, № 10. P. 1944–1946.
 79. Packer R.J. et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas // J. Neurosurg. J Neurosurg, 1997. Vol. 86, № 5. P. 747–754.
 80. Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations // Oncologist. Oncologist, 2012. Vol. 17, № 1. P. 101–116.

81. Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study // *Br. J. Cancer. Br J Cancer*, 2013. Vol. 108, № 1. P. 193–198.
82. Sørensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms // *N. Engl. J. Med. N Engl J Med*, 1986. Vol. 314, № 16. P. 1010–1015.
83. Zöller M.E. et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population // *Cancer*. 1997. Vol. 79, № 11. P. 2125–2131.
84. Bergqvist C. et al. Lymphoproliferative malignancies in patients with neurofibromatosis 1 // *Orphanet J. Rare Dis. BioMed Central*, 2021. Vol. 16, № 1.
85. Korf B.R., Carrazana E., Holmes G.L. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1 // *Epilepsia. Epilepsia*, 1993. Vol. 34, № 4. P. 616–620.
86. Kulkantrakorn K., Geller T.J. Seizures in neurofibromatosis 1 // *Pediatr. Neurol. Pediatr Neurol*, 1998. Vol. 19, № 5. P. 347–350.
87. Ferner R.E., Jackson M.J. Neurofibromatoses // *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children* / ed. Andermann F., Guerrini R., Shorvon S.D. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. P. 183–188.
88. Ostendorf A.P., Gutmann D.H., Weisenberg J.L.Z. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1 // *Epilepsia. Epilepsia*, 2013. Vol. 54, № 10. P. 1810–1814.
89. North K.N. et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force // *Neurology. Neurology*, 1997. Vol. 48, № 4. P. 1121–1127.
90. Hyman S.L., Shores A., North K.N. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1 // *Neurology. Neurology*, 2005. Vol. 65, № 7. P. 1037–1044.
91. Descheemaeker M.J. et al. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group // *J. Intellect. Disabil. Res. J Intellect Disabil Res*, 2013. Vol. 57, № 9. P. 874–886.
92. Ferner R.E., Hughes R.A.C., Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1 // *J. Neurol. Sci. J Neurol Sci*, 1996. Vol. 138, № 1–2. P. 125–133.
93. Acosta M.T., Gioia G.A., Silva A.J. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep. Curr Neurol Neurosci Rep*, 2006. Vol. 6, № 2. P. 136–143.
94. Hyman S.L., Shores E.A., North K.N. Learning disabilities in children with

- neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder // *Dev. Med. Child Neurol. Dev Med Child Neurol*, 2006. Vol. 48, № 12. P. 973–977.
95. Johnson H. et al. Psychological disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev. Med. Child Neurol. Dev Med Child Neurol*, 2005. Vol. 47, № 4. P. 237–242.
 96. Cohen J.S. et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life // *Clin. Genet. Clin Genet*, 2015. Vol. 88, № 5. P. 425–430.
 97. Payne J.M. et al. Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 // *J. Atten. Disord. J Atten Disord*, 2021. Vol. 25, № 8. P. 1177–1186.
 98. Lin A.E. et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1 // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 95, № 2. P. 108–117.
 99. Rea D. et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1 // *Pediatrics. Pediatrics*, 2009. Vol. 124, № 3.
 100. Friedman J.M. et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force // *Genet. Med. Genet Med*, 2002. Vol. 4, № 3. P. 105–111.
 101. Lama G. et al. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1 // *Pediatr. Nephrol. Pediatr Nephrol*, 2004. Vol. 19, № 4. P. 413–418.
 102. Fossali E. et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis // *Pediatr. Nephrol. Pediatr Nephrol*, 2000. Vol. 14, № 8–9. P. 806–810.
 103. Virdis R. et al. Hypertension in children with neurofibromatosis // *J. Hum. Hypertens.* 1994. Vol. 8, № 5. P. 395–397.
 104. Tedesco M.A. et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Hypertens. Am J Hypertens*, 2001. Vol. 14, № 6 Pt 1. P. 559–566.
 105. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1. Centre de référence labellisé NEUROFIBROMATOSSES, 2021. P. 104.
 106. Gabriel S. et al. Functional characterization of non-metastatic paraganglioma and pheochromocytoma by 18F-FDOPA PET: focus on missed lesions // *Clin. Endocrinol. (Oxf). NIH Public Access*, 2013. Vol. 79, № 2. P. 170.
 107. Timmers H.J.L.M. et al. Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, and 18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of

- Pheochromocytoma and Paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society*, 2009. Vol. 94, № 12. P. 4757.
108. Képénékian L. et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1 // *Eur. J. Endocrinol. Eur J Endocrinol*, 2016. Vol. 175, № 4. P. 335–344.
 109. Terry A.R. et al. Increased Risk of Cerebrovascular Disease Among Patients With Neurofibromatosis Type 1: Population-Based Approach // *Stroke. Stroke*, 2016. Vol. 47, № 1. P. 60–65.
 110. Farmakis S.G. et al. Neurofibromatosis 1 vasculopathy manifesting as a peripheral aneurysm in an adolescent // *Pediatr. Radiol. Pediatr Radiol*, 2014. Vol. 44, № 10. P. 1328–1331.
 111. Rosser T.L., Vezina G., Packer R.J. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1 // *Neurology. Neurology*, 2005. Vol. 64, № 3. P. 553–555.
 112. Koss M. et al. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis Type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization // *J. Neurosurg. Pediatr. J Neurosurg Pediatr*, 2013. Vol. 11, № 4. P. 417–425.
 113. Ademiluyi S.A., Sowemimo G.O., Oyeneyin J.O. Surgical experience in the management of multiple neurofibromatosis in Nigerians // *West Afr. J. Med.* 1989. Vol. 8, № 1. P. 59–65.
 114. Tung T.C. et al. Massive intratumor hemorrhage in facial plexiform neurofibroma // *Head Neck.* 1997. Vol. 19, № 2. P. 158–162.
 115. Sawada Y. Hemorrhage into a Plexiform Neurofibroma Induced by Trauma: A Rare Complication of von Recklinghausen's Disease // *J. Dermatol. John Wiley & Sons, Ltd*, 1987. Vol. 14, № 4. P. 378–381.
 116. Rasko J.E.J. et al. Attenuated platelet sensitivity to collagen in patients with neurofibromatosis type 1 // *Br. J. Haematol. Br J Haematol*, 1995. Vol. 89, № 3. P. 582–588.
 117. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Pediatrics. Pediatrics*, 2000. Vol. 105, № 3 Pt 1. P. 608–614.
 118. Lewis R.A., Riccardi V.M. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata // *Ophthalmology. Ophthalmology*, 1981. Vol. 88, № 4. P. 348–354.
 119. Otsuka F. et al. Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis type 1 // *Arch.*

- Dermatol. 2001. Vol. 137, № 2. P. 232–233.
120. Muci-Mendoza R., Ramella M., Fuenmayor-Rivera D. Corkscrew retinal vessels in neurofibromatosis type 1: report of 12 cases // Br. J. Ophthalmol. Br J Ophthalmol, 2002. Vol. 86, № 3. P. 282–284.
 121. Yasunari T. et al. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 // Lancet (London, England). Lancet, 2000. Vol. 356, № 9234. P. 988–992.
 122. Ferner R.E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective // Lancet. Neurol. Lancet Neurol, 2007. Vol. 6, № 4. P. 340–351.
 123. Pannier S. Congenital pseudarthrosis of the tibia // Orthop. Traumatol. Surg. Res. Orthop Traumatol Surg Res, 2011. Vol. 97, № 7. P. 750–761.
 124. Paley D. Congenital pseudarthrosis of the tibia: biological and biomechanical considerations to achieve union and prevent refracture // J. Child. Orthop. J Child Orthop, 2019. Vol. 13, № 2. P. 120–133.
 125. Поздеев А.П., Захарьян Е.А. Особенности течения врожденных ложных суставов костей голени у детей дистрофического и диспластического генеза // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2014. Vol. 1. P. 78–84.
 126. El-Rosasy M.A.M. Congenital pseudarthrosis of the tibia: the outcome of a pathology-oriented classification system and treatment protocol // J. Pediatr. Orthop. B. J Pediatr Orthop B, 2020. Vol. 29, № 4. P. 337–347.
 127. Khan T., Joseph B. Controversies in the management of congenital pseudarthrosis of the tibia and fibula // Bone Joint J. Bone Joint J, 2013. Vol. 95-B, № 8. P. 1027–1034.
 128. Kocaoğlu M. et al. Congenital pseudarthrosis of the tibia: Results of circular external fixation treatment with intramedullary rodding and periosteal grafting technique // Acta Orthop. Traumatol. Turc. Acta Orthop Traumatol Turc, 2020. Vol. 54, № 3. P. 245–254.
 129. O'Donnell C. et al. Congenital Pseudarthrosis of the Tibia // JBJS Rev. JBJS Rev, 2017. Vol. 5, № 4.
 130. Song M.H. et al. Femoral overgrowth in children with congenital pseudarthrosis of the Tibia // BMC Musculoskelet. Disord. BMC Musculoskelet Disord, 2016. Vol. 17, № 1.
 131. Siebelt M. et al. Congenital Forearm Pseudarthrosis, a Systematic Review for a Treatment Algorithm on a Rare Condition // J. Pediatr. Orthop. J Pediatr Orthop, 2020. Vol. 40, № 5.
 132. Solla F. et al. Surgical treatment of congenital pseudarthrosis of the forearm: Review and quantitative analysis of individual patient data // Hand Surg. Rehabil. Hand Surg Rehabil, 2019. Vol. 38, № 4. P. 233–241.

133. Ding D.Y. et al. Congenital Pseudoarthrosis of the Distal Radius Treated With Physal-Sparing Double-Barrel Vascularized Free Fibula Transfer: A Case Report // *Hand (N. Y)*. *Hand (N Y)*, 2017. Vol. 12, № 5. P. NP140–NP144.
134. Brunetti-Pierri N. et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I // *Mol. Genet. Metab. Mol Genet Metab*, 2008. Vol. 94, № 1. P. 105–111.
135. Seitz S. et al. High bone turnover and accumulation of osteoid in patients with neurofibromatosis 1 // *Osteoporos. Int. Osteoporos Int*, 2010. Vol. 21, № 1. P. 119–127.
136. Pinson S. et al. Neurofibromatosis 1: recommendations for management // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2001. Vol. 128, № 4. P. 567–575.
137. Arrington D.K. et al. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1 // *J. Neurosurg. Pediatr. J Neurosurg Pediatr*, 2013. Vol. 11, № 4. P. 410–416.
138. Akbarnia B.A. et al. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1992. Vol. 17, № 8 Suppl. P. 244–248.
139. Ramachandran M. et al. Whole-spine magnetic resonance imaging in patients with neurofibromatosis type 1 and spinal deformity // *J. Spinal Disord. Tech. J Spinal Disord Tech*, 2004. Vol. 17, № 6. P. 483–491.
140. Tsirikos A.I., Saifuddin A., Noordeen M.H. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment // *Eur. Spine J. Eur Spine J*, 2005. Vol. 14, № 5. P. 427–439.
141. Bernthal N.M. et al. Lost in translation: ambiguity in nerve sheath tumor nomenclature and its resultant treatment effect // *Cancers (Basel)*. *Cancers (Basel)*, 2013. Vol. 5, № 2. P. 519–528.
142. Vassilopoulou-Sellin R. et al. Short stature in children and adults with neurofibromatosis // *Pediatr. Nurs.* 1995. Vol. 21, № 2. P. 149–153.
143. Bizzarri C., Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood // *Horm. Res. Paediatr. Horm Res Paediatr*, 2015. Vol. 83, № 4. P. 232–241.
144. Spinnato P. et al. Neurofibromatosis type-1-associated diffuse lung disease in children // *Pediatr. Pulmonol. Pediatr Pulmonol*, 2019. Vol. 54, № 11. P. 1760–1764.
145. Reviron-Rabec L. et al. Pulmonary complications of type 1 neurofibromatosis // *Rev. Mal. Respir. Rev Mal Respir*, 2016. Vol. 33, № 6. P. 460–473.
146. Alves Júnior S.F. et al. Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement // *Respir. Med. Respir Med*, 2019. Vol. 149. P. 9–15.
147. Gumbiene L. et al. Pulmonary Hypertension: A Fatal Complication of Neurofibromatosis Type 1 // *Respir. Care. Respiratory Care*, 2011. Vol. 56, № 11. P. 1844–1848.

148. Montani D. et al. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I // *Medicine (Baltimore)*. *Medicine (Baltimore)*, 2011. Vol. 90, № 3. P. 201–211.
149. Ben-Shachar S. et al. Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype–phenotype correlation // *Eur. J. Hum. Genet.* Nature Publishing Group, 2013. Vol. 21, № 5. P. 535.
150. Shino M. et al. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: case report // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* *Semin Respir Crit Care Med*, 2012. Vol. 33, № 5. P. 572–575.
151. Nardecchia E. et al. Bullous lung disease and neurofibromatosis type-1 // *Monaldi Arch. chest Dis. = Arch. Monaldi per le Mal. del torace.* *Monaldi Arch Chest Dis*, 2012. Vol. 77, № 2. P. 105–107.
152. Ejerskov C. et al. Gastrointestinal Symptoms in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. Vol. 66, № 6. P. 872–875.
153. Ejerskov C. et al. Constipation in adults with neurofibromatosis type 1 // *Orphanet J. Rare Dis.* *BioMed Central Ltd.*, 2017. Vol. 12, № 1. P. 1–5.
154. Cornett K.M.D. et al. Muscle weakness in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev. Med. Child Neurol.* *Dev Med Child Neurol*, 2015. Vol. 57, № 8. P. 733–736.
155. Chinoy A. et al. The skeletal muscle phenotype of children with Neurofibromatosis Type 1 – A clinical perspective // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* *International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (ISMNI)*, 2022. Vol. 22, № 1. P. 70.
156. Summers M.A. et al. Dietary intervention rescues myopathy associated with neurofibromatosis type 1 // *Hum. Mol. Genet.* *Hum Mol Genet*, 2018. Vol. 27, № 4. P. 577–588.
157. Karaconji T. et al. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies // *Asia-Pacific J. Ophthalmol. (Philadelphia, Pa.).* *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019. Vol. 8, № 1. P. 62–72.
158. Reynolds R.M. et al. Von Recklinghausen’s neurofibromatosis: Neurofibromatosis type 1 // *Lancet.* *Elsevier B.V.*, 2003. Vol. 361, № 9368. P. 1552–1554.
159. Prada C.E. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1 // *J. Pediatr.* *J Pediatr*, 2012. Vol. 160, № 3. P. 461–467.
160. Elefteriou F. et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options // *Am. J. Med. Genet. A.* *Am J Med Genet A*, 2009. Vol. 149A, № 10. P. 2327–2338.
161. Lidzba K. et al. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without

- hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1 // *Dev. Med. Child Neurol. Dev Med Child Neurol*, 2012. Vol. 54, № 10. P. 892–897.
162. Bosch M.M. et al. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2 // *Am. J. Ophthalmol. Am J Ophthalmol*, 2006. Vol. 141, № 6.
163. Mahdi J. et al. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1 // *Neurology. Neurology*, 2017. Vol. 88, № 16. P. 1584–1589.
164. Uusitalo E. et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors // *Br. J. Cancer. Br J Cancer*, 2017. Vol. 116, № 2. P. 211–217.
165. Landry J.P. et al. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020 // *JAMA Netw. open. JAMA Netw Open*, 2021. Vol. 4, № 3.
166. Tonsgard J.H. *Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1* // *Semin. Pediatr. Neurol. W.B. Saunders*, 2006. Vol. 13, № 1. P. 2–7.
167. Granstöröm S. et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image // *Dermatology. Dermatology*, 2012. Vol. 224, № 2. P. 160–167.
168. Kehrer-Sawatzki H., Mautner V.F., Cooper D.N. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions // *Hum. Genet. Hum Genet*, 2017. Vol. 136, № 4. P. 349–376.
169. Asamoah A. et al. 17q inversion involving the neurofibromatosis type one locus in a family with neurofibromatosis type one // *Am. J. Med. Genet. Am J Med Genet*, 1995. Vol. 60, № 4. P. 312–316.
170. Palma Milla C. et al. Neurofibromatosis type I: mutation spectrum of NF1 in spanish patients // *Ann. Hum. Genet. Ann Hum Genet*, 2018. Vol. 82, № 6. P. 425–436.
171. Friedman J.M. *Neurofibromatosis 1* // *GeneReviews* / ed. Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. University of Washington, Seattle, 2022. P. [no pagination].
172. Assunto A. et al. Isoform-specific NF1 mRNA levels correlate with disease severity in Neurofibromatosis type 1 // *Orphanet J. Rare Dis. Orphanet J Rare Dis*, 2019. Vol. 14, № 1.
173. Jang M.A. et al. Identification and characterization of NF1 splicing mutations in Korean patients with neurofibromatosis type 1 // *J. Hum. Genet. J Hum Genet*, 2016. Vol. 61, № 8. P. 705–709.
174. Legius E., Brems H. Genetic basis of neurofibromatosis type 1 and related conditions,

- including mosaicism // *Childs. Nerv. Syst. Childs Nerv Syst*, 2020. Vol. 36, № 10. P. 2285–2295.
175. Cali F. et al. Mutation spectrum of NF1 gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1 using Ion Torrent PGM™ platform // *Eur. J. Med. Genet. Eur J Med Genet*, 2017. Vol. 60, № 2. P. 93–99.
 176. De Schepper S. et al. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes // *J. Invest. Dermatol. J Invest Dermatol*, 2008. Vol. 128, № 4. P. 1050–1053.
 177. Serra E. et al. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations // *Hum. Mol. Genet. Hum Mol Genet*, 2000. Vol. 9, № 20. P. 3055–3064.
 178. Pasmant E. et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype // *Hum. Mutat. Hum Mutat*, 2010. Vol. 31, № 6.
 179. Rojnueangnit K. et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation // *Hum. Mutat. Hum Mutat*, 2015. Vol. 36, № 11. P. 1052–1063.
 180. Ruggieri M. et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features // *Clin. Genet. Clin Genet*, 2015. Vol. 87, № 5. P. 401–410.
 181. Paulus S., Koronowska S., Fölster-Holst R. Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature // *Pediatr. Dermatol. Pediatr Dermatol*, 2017. Vol. 34, № 2. P. 114–118.
 182. Kaspiris A. et al. Current Aspects on the Pathophysiology of Bone Metabolic Defects during Progression of Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1 // *J. Clin. Med. J Clin Med*, 2022. Vol. 11, № 2.
 183. Riccardi C. et al. Understanding the Biological Activities of Vitamin D in Type 1 Neurofibromatosis: New Insights into Disease Pathogenesis and Therapeutic Design // *Cancers (Basel). Cancers (Basel)*, 2020. Vol. 12, № 10. P. 1–44.
 184. Wolkenstein P. et al. Bleeding: a complication of neurofibromatosis 1 tumors // *Arch. Dermatol.* 2001. Vol. 137, № 2. P. 233–234.
 185. Niddam J. et al. Hemostasis and Type 1 Neurofibromatosis // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. Wolters Kluwer Health*, 2017. Vol. 5, № 7.
 186. Favaloro E.J. et al. Evaluation of primary haemostasis in people with neurofibromatosis

- type 1 // Clin. Lab. Haematol. Clin Lab Haematol, 2004. Vol. 26, № 5. P. 341–345.
187. DiMario F.J., Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1 // Arch. Neurol. Arch Neurol, 1998. Vol. 55, № 4. P. 500–505.
 188. Hyman S.L. et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1 // Neurology. Neurology, 2003. Vol. 60, № 7. P. 1139–1145.
 189. Piscitelli O. et al. Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: the relationship to cognitive functioning // Dev. Med. Child Neurol. Dev Med Child Neurol, 2012. Vol. 54, № 1. P. 49–51.
 190. Szudek J., Friedman J.M. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1 // Pediatr. Neurol. Pediatr Neurol, 2002. Vol. 27, № 2. P. 123–127.
 191. Năstase F. et al. Gadolinium-based contrast agents in neurofibromatosis type 1 (Review) // Exp. Ther. Med. Exp Ther Med, 2021. Vol. 21, № 5.
 192. Roth J., Constantini S., Cinalli G. Neurofibromatosis type 1-related hydrocephalus: causes and treatment considerations // Childs. Nerv. Syst. Childs Nerv Syst, 2020. Vol. 36, № 10. P. 2385–2390.
 193. Karagiannis A. et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management // Endocr. Relat. Cancer. Endocr Relat Cancer, 2007. Vol. 14, № 4. P. 935–956.
 194. Pacak K. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. Vol. 3, № 2. P. 92–102.
 195. Levine E., Huntrakoon M., Wetzell L.H. Malignant nerve-sheath neoplasms in neurofibromatosis: distinction from benign tumors by using imaging techniques // AJR. Am. J. Roentgenol. AJR Am J Roentgenol, 1987. Vol. 149, № 5. P. 1059–1064.
 196. Warbey V.S. et al. [18F]FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. Vol. 36, № 5. P. 751–757.
 197. Ferner R.E. et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Ann Oncol, 2008. Vol. 19, № 2. P. 390–394.
 198. Derlin T. et al. Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 // Clin. Nucl. Med. Clin Nucl Med, 2013. Vol. 38, № 1.
 199. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care

- // Lancet. Neurol. Lancet Neurol, 2014. Vol. 13, № 8. P. 834–843.
200. Liu J. et al. Image-Based Differentiation of Benign and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1 // Front. Oncol. Frontiers Media S.A., 2022. Vol. 12. P. 898971.
 201. Winter N. et al. Role of high-resolution ultrasound in detection and monitoring of peripheral nerve tumor burden in neurofibromatosis in children // Childs. Nerv. Syst. Childs Nerv Syst, 2020. Vol. 36, № 10. P. 2427–2432.
 202. Gross A.M. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas // N. Engl. J. Med. N Engl J Med, 2020. Vol. 382, № 15. P. 1430–1442.
 203. Gross A.M. et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity // Neuro. Oncol. Neuro Oncol, 2022. Vol. 24, № 11. P. 1978–1988.
 204. Bulian A. et al. Sleep-disordered breathing in pediatric neurofibromatosis type 1 // Am. J. Med. Genet. A. Am J Med Genet A, 2022. Vol. 188, № 7. P. 1964–1971.
 205. Ortonne N. et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues // Neurology. Neurology, 2018. Vol. 91, № 2 Suppl 1. P. S5–S13.
 206. Dombi E. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight // Neurology. Neurology, 2007. Vol. 68, № 9. P. 643–647.
 207. Савва Н.Н. et al. Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативноправовое регулирование при оказании паллиативной помощи: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 120 p.
 208. Oxford Textbook of Palliative Care for Children / ed. Goldman A., Hain R., Liben S. 2006. 661 p.
 209. Palermo T.M. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics // Pain Res. Manag. Pain Res Manag, 2009. Vol. 14, № 1. P. 21–26.
 210. Breau L.M., Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities // Pain Res. Manag. Hindawi Limited, 2009. Vol. 14, № 2. P. 116.
 211. Herr K. et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations // Pain Manag. Nurs. Pain Manag Nurs, 2006. Vol. 7, № 2. P. 44–52.
 212. von Baeyer C.L., Spagrud L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years // Pain. Pain, 2007. Vol. 127, № 1–2. P. 140–150.
 213. McGrath P.J. et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and

- chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations // *J. pain. J Pain*, 2008. Vol. 9, № 9. P. 771–783.
214. Stinson J.N. et al. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents // *Pain. Pain*, 2006. Vol. 125, № 1–2. P. 143–157.
 215. Cohen L.L. et al. Introduction to Special Issue: Evidence-based Assessment in Pediatric Psychology // *J. Pediatr. Psychol. Oxford University Press*, 2008. Vol. 33, № 9. P. 911.
 216. Huguet A., Stinson J.N., McGrath P.J. Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents // *J. Psychosom. Res. J Psychosom Res*, 2010. Vol. 68, № 4. P. 329–336.
 217. Lawrence J. et al. The development of a tool to assess neonatal pain // *Neonatal Netw.* 1993. Vol. 12, № 6. P. 59–66.
 218. Merkel S.I. et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children // *Pediatr. Nurs.* 1997. Vol. 23, № 3. P. 293–297.
 219. Thiadens T. et al. Evaluation of pain incidence and pain management in a South African paediatric trauma unit // *South African Med. J.* 2011. Vol. 101, № 8. P. 533–536.
 220. Hockenberry M.J., Wilson D., Winkelstein M.L. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. 7th-ed. Elsevier Mosby, St. Louis, 2005.
 221. Merkel S. Pain assessment in infants and young children: the Finger Span Scale // *Am. J. Nurs. Am J Nurs*, 2002. Vol. 102, № 11. P. 55–56.
 222. Eland J.M. Pain in children // *Nurs. Clin. North Am.* 1990. Vol. 25, № 4. P. 871–884.
 223. Shields B.J. et al. Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods // *Clin. Pediatr. (Phila). Clin Pediatr (Phila)*, 2003. Vol. 42, № 3. P. 227–234.
 224. de Blank P.M.K. et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus // *Neuro. Oncol. Neuro Oncol*, 2022. Vol. 24, № 11. P. 1845–1856.
 225. Listernick R. et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations // *Ann. Neurol. Ann Neurol*, 2007. Vol. 61, № 3. P. 189–198.
 226. Jahraus C.D., Tarbell N.J. Optic pathway gliomas // *Pediatr. Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer*, 2006. Vol. 46, № 5. P. 586–596.
 227. Walter A.W. et al. Tamoxifen and carboplatin for children with low-grade gliomas: a pilot study at St. Jude Children's Research Hospital // *J. Pediatr. Hematol. Oncol. J Pediatr Hematol Oncol*, 2000. Vol. 22, № 3. P. 247–251.

228. Lancaster D.L., Hoddes J.A., Michalski A. Tolerance of nitrosurea-based multiagent chemotherapy regime for low-grade pediatric gliomas // *J. Neurooncol.* *J Neurooncol*, 2003. Vol. 63, № 3. P. 289–294.
229. Ater J.L. et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2012. Vol. 30, № 21. P. 2641–2647.
230. Avery R.A. et al. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab // *JAMA Ophthalmol.* *JAMA Ophthalmol*, 2014. Vol. 132, № 1. P. 111–114.
231. Oh K.S. et al. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. Vol. 81, № 4.
232. Lantieri L. et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study // *Lancet (London, England).* *Lancet*, 2008. Vol. 372, № 9639. P. 639–645.
233. Wise J.B., Patel S.G., Shah J.P. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1 // *Head Neck.* *Head Neck*, 2002. Vol. 24, № 2. P. 207–211.
234. Ross A.L., Panthaki Z., Levi A.D. Surgical management of a giant plexiform neurofibroma of the lower extremity // *World Neurosurg.* *World Neurosurg*, 2011. Vol. 75, № 5–6. P. 754–757.
235. Miller J., Perotti V., Moore P. Massive spontaneous haemorrhage in a plexiform neurofibroma: A case report and discussion of the literature // *J. Clin. Neurosci.* *J Clin Neurosci*, 2020. Vol. 80. P. 229–231.
236. Cai Z. et al. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis // *World J. Surg. Oncol.* *World J Surg Oncol*, 2020. Vol. 18, № 1.
237. Johnson K.N. et al. Differences between neurofibromatosis-1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) and sporadic MPNST: The Mayo Clinic experience. // https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.10066. American Society of Clinical Oncology, 2011. Vol. 29, № 15_suppl. P. 10066–10066.
238. Carli M. et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2005. Vol. 23, № 33. P. 8422–8430.
239. Dunn G.P. et al. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients

- with neurofibromatosis type 1 // *J. Neurosurg.* *J Neurosurg*, 2013. Vol. 118, № 1. P. 142–148.
240. Frustaci S. et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2001. Vol. 19, № 5. P. 1238–1247.
241. Kroep J.R. et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* *Ann Oncol*, 2011. Vol. 22, № 1. P. 207–214.
242. Carton C. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 // *EClinicalMedicine.* *EClinicalMedicine*, 2023. Vol. 56.
243. Paley D. Hardware and osteotomy considerations // *Principles of deformity correction* / ed. Paley D., Herzenberg J.E. Springer, 2003. P. 383–387.
244. Paley D. Radiographic assessment of lower limb deformities // *Principles of deformity correction* / ed. Paley D., Herzenberg J.E. Springer, 2005. P. 31–37.
245. Paley D. et al. Deformity planning for frontal and sagittal plane corrective osteotomies // *Orthop. Clin. North Am.* 1994. Vol. 25, № 3. P. 425–465.
246. Соломин Л.Н. et al. Определение референтных линий и углов длинных трубчатых костей: пособие для врачей. РНИИТО им. Р.П.Вредена, 2010. 48 p.
247. Hasler C.C., Krieg A.H. Current concepts of leg lengthening // *J. Child. Orthop.* SAGE Publications, 2012. Vol. 6, № 2. P. 89.
248. Krieg A.H. et al. Intramedullary leg lengthening with a motorized nail // *Acta Orthop.* *Acta Orthop*, 2011. Vol. 82, № 3. P. 344–350.
249. Kirane Y.M., Fragomen A.T., Rozbruch S.R. Precision of the PRECICE internal bone lengthening nail // *Clin. Orthop. Relat. Res. Clin Orthop Relat Res*, 2014. Vol. 472, № 12. P. 3869–3878.
250. Dahl M.T. et al. Extramedullary Motorized Lengthening of the Femur in Young Children // *J. Pediatr. Orthop.* *J Pediatr Orthop*, 2020. Vol. 40, № 10. P. E978–E983.
251. George M.M., Eugster E.A., Chernausk S.D. Pituitary Gigantism // *Endotext* [Internet] / ed. Feingold K.R. et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2022.
252. Mautner V.-F. et al. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1 // *Dev. Med. Child Neurol.* *Dev Med Child Neurol*, 2002. Vol. 44, № 3. P. 164.
253. Vondracek P. et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* *Eur J Paediatr Neurol*, 2009. Vol. 13, № 4. P. 332–336.

254. Donado C. et al. Trends in Gabapentin and Pregabalin Prescribing in a Tertiary Pediatric Medical Center // *Hosp. Pediatr. American Academy of Pediatrics*, 2021. Vol. 11, № 8. P. 909–914.
255. Hyde C., Price J., Nicholl H. Neuropathic pain management in children // *Int. J. Palliat. Nurs. Int J Palliat Nurs*, 2012. Vol. 18, № 10. P. 476–482.
256. Walker S.M. Neuropathic pain in children: Steps towards improved recognition and management // *EBioMedicine. EBioMedicine*, 2020. Vol. 62.
257. Vasiljevski E.R. et al. L-carnitine supplementation for muscle weakness and fatigue in children with neurofibromatosis type 1: A Phase 2a clinical trial // *Am. J. Med. Genet. A. Am J Med Genet A*, 2021. Vol. 185, № 10. P. 2976–2985.
258. Stewart D.R. et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // *Genet. Med. Genet Med*, 2018. Vol. 20, № 7. P. 671–682.
259. Ge L. et al. Analysis of the current Covid-19 infection and vaccination status in patients with neurofibromatosis type 1 // *Chinese J. Plast. Reconstr. Surg. Elsevier*, 2023. Vol. 5, № 1. P. 3.
260. Korf B.R. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots // *Pediatrics*. 1992. Vol. 90, № 6. P. 924–927.
261. Dombi E. et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials // *Neurology. Neurology*, 2013. Vol. 81, № 21 Suppl 1.
262. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго®, регистрационный номер ЛП-007563. 2021.
263. Klesse L.J. et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities // *Oncologist. Oncologist*, 2020. Vol. 25, № 7. P. e1109–e1116.
264. Balagula Y. et al. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) // *Invest. New Drugs. Invest New Drugs*, 2011. Vol. 29, № 5. P. 1114–1121.
265. Fangusaro J. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial // *Lancet. Oncol. Lancet Oncol*, 2019. Vol. 20, № 7. P. 1011–1022.
266. Anforth R. et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib // *Australas. J. Dermatol. Australas J Dermatol*, 2014. Vol. 55, № 4. P. 250–

254.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
2. Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель генерального директора-директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии, профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
3. Баранов Александр Александрович, академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна. академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
5. Дорофеева Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, невролог, эпилептолог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский

- медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, руководитель Федерального центра факоматозов
6. Диникина Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 7. Терещенко Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 8. Грачев Николай Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, заведующий отделением онкологии и детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 9. Львова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», врач невролог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург»
 10. Серова Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы офтальмологических исследований, офтальмолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

11. Мареева Юлия Михайловна, врач детский онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, участник научно-исследовательского проекта «Наследственные опухолевые синдромы у детей: диагностика, медико-генетическое консультирование и психологическое сопровождение»
12. Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, зав. лаб. эпигенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», профессор кафедры общей и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова
13. Кубиров Максим Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач детский онколог, заведующий отделением онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы
14. Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, научно-консультативное отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
15. Кумирова Элла Вячеславовна, доктор медицинских наук, научный консультант, отдел общей онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы
16. Захарьян Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-травматолог-ортопед клиники костной патологии, старший научный сотрудник отделения № 1 костной патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

17. Стефанов Дмитрий Николаевич, старший специалист, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
18. Мазеркина Надежда Александровна, доктор медицинских наук, нейроэндокринолог 1-го нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
19. Очирова Полина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, вертебролог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
20. Воронина Вера Ремовна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, консультативно-диагностическое отделение, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева
21. Вашкмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского»
22. Суздалов Василий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-травматолог-ортопед, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации

23. Сапрыкина Ксения Андреевна, врач-дерматовенеролог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
24. Макашова Елизавета Сергеевна, врач-невролог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
25. Гузева Валентина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист Минздрава России по неврологии, Заслуженный деятель науки Российской Федерации
26. Киргизов Кирилл Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и образовательной работе, и. о. заведующего, ведущий научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов
27. Сулейманова Амина Магомедовна, старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
28. Трунин Юрий Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-радиолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
29. Папуша Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач-детский эндокринолог, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС, Федеральное государственное бюджетное

- учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
30. Анисимова Инга Вадимовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом организации медицинской помощи, врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
 31. Субботин Дмитрий Михайлович, врач-генетик ФГБНУ «МГНЦ», член Ассоциации медицинских генетиков
 32. Свиридова Валерия Валерьевна, врач-генетик отдела организации медицинской помощи, младший научный сотрудник лаборатории мутагенеза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
 33. Репина Светлана Афанасьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
 34. Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
 35. Смирнова Ольга Яковлевна, врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
 36. Журкова Наталия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
 37. Сурков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.

- Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
38. Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
 39. Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»
 40. Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, врач-психиатр, организатор здравоохранения, заведующий отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В. Петровского», ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ».

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-неврологи
2. врачи-детские онкологи/гематологи
3. врачи-детские онкологи
4. врачи-офтальмологи
5. врачи-дерматовенерологи
6. врачи-травматологи-ортопеды
7. врачи-детские эндокринологи
8. врачи-эндокринологи
9. врачи-детские кардиологи
10. врачи-кардиологи
11. врачи-детские хирурги
12. врачи-хирурги
13. медицинские психологи
14. врачи-психиатры детские
15. врачи-психиатры
16. педиатры
17. врачи-стоматологи
18. врачи-отоларингологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в

	том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Способы применения и инструкция по применению селуметиниба

Прием селуметиниба осуществляется два раза в день — перорально длительно на голодный желудок (за 2 часа до еды или через 1 час после) в дозе по 25 мг/м² два раза в (50 мг/м² в сутки).

Следует избегать совместного приема селуметиниба с некоторыми препаратами. Вещества, способные повысить концентрацию селуметиниба в крови: кларитромицин**, эритромицин**, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, флуконазол**, тиклопидин, омепразол**. В случае, если избежать данной комбинации невозможно, следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления возможных нежелательных явлений и снизить дозу селуметиниба. Вещества, способные снизить концентрацию селуметиниба в крови — фенитоин**, рифампицин**, карбамазепин**, препараты зверобоя.

Прием витамина D и его аналогов не противопоказан, исключить витамин E/альфа-токоферола ацетат, ограничить грейпфруты.

Строго обязательно для пациенток, ведущих половую жизнь — контрацепция во время терапии + 1 неделя после последнего приема препарата; перед началом терапии рекомендовано проведение теста на беременность. Селуметиниб может снижать эффективность пероральных контрацептивов; исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности: эмбриофетальная смерть, структурные пороки развития, снижение массы плода [308].

Приложение А3.2. Возможные лекарственные взаимодействия при применении селуметиниба [309]

Группы препаратов	Примеры лекарственных препаратов	Рекомендации по применению в комбинации с селуметинибом
Ингибиторы СYP3A4/СYP2C19	<p>Мощные ингибиторы СYP3A4: Противовирусные препараты: индинавир, нелфинавир, ритонавир Антибиотики-макролиды: кларитромицин, телитромицин Компоненты сока грейпфрута: бергамоттин Противогрибковые препараты: итраконазол, кетоконазол</p> <p>Умеренные ингибиторы СYP3A4: эритромицин, флуконазол</p> <p>Мощные ингибиторы СYP2C19: тиклопидин, флуоксетин</p> <p>Умеренный ингибитор СYP2C19: омепразол</p>	<p>Одновременное применение не рекомендовано Следует рассмотреть альтернативные методы терапии При наличии жизненных показаний к использованию необходимо предусмотреть снижение дозы препарата: 25 мг/м² x 2 p/сут → 20 мг/м² x 2 p/сут 20 мг/м² x 2 p/сут → 15 мг/м² x 2 p/сут</p>
Индукторы СYP3A4	<p>Мощные индукторы СYP3A4: например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного</p> <p>Умеренные индукторы изофермента СYP3A4: например, бозентан, примидон, фенobarбитал</p>	<p>Одновременное применение не рекомендовано Способны снизить концентрацию селуметиниба в плазме</p>
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока	<p>Антагонисты Н₂-рецепторов гистамина</p> <p>Ингибиторы протонной помпы (кроме омепразола)</p>	<p>Не влияют на растворимость капсул Не влияют на концентрацию препарата в крови и его эффективность</p>
Витамины	Витамин Е	<p>Одновременное применение не рекомендовано! Капсула селуметиниба 10 мг — 32 мг витамина Е Капсула селуметиниба 25 мг — 36 мг витамина Е Повышение риска кровотечений на терапии антикоагулянтами (варфарин, АЦЦ)</p>

Приложение А3.3. Нежелательные явления при применении селуметиниба [309]

Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами на фоне данной терапии являются (согласно исследованию SPRINT-II): гастроинтестинальная токсичность (диарея, тошнота, рвота, стоматит, сухость во рту); кожная токсичность (акнеформная сыпь, паронихия, изменение состояния волос, сухость кожи); общие нарушения (астенические нарушения, лихорадка, периферический отек); лабораторные и инструментальные изменения (очень часто бессимптомное повышение КФК, повышение

АСТ, АЛТ, креатинина, гипоальбуминемия, снижение гемоглобина, снижение фракции выброса (ФВ), повышение АД); со стороны органов зрения (нечеткость зрения, редко окклюзия центральной вены сетчатки, отслойка сетчатки).

- при появлении токсичности необходима консультация узких специалистов по необходимости;
- любое проявление токсичности должно быть оценено по шкале СТСАЕ (см. прил. Г8).

Кожная токсичность — наиболее частое НЯ.

Во время лечения селуметинибом часто можно наблюдать разнообразные кожные высыпания, связанные с механизмами действия этих препаратов [34,240,310].

Наиболее уязвимой, как правило, является кожа лица и плеч, где могут появиться высыпания схожие с подростковыми акне (угрями) [34,240,310,311]; иногда сыпь появляется на ладонях и подошвах, в виде сухости, болезненности, трещин: может возникнуть воспаление кожи вокруг ногтей на руках и ногах (паронихии) [309]. Почти все пациенты, получающие селуметиниб испытывают сухость кожи в разной степени, иногда очень выраженную. Кожа становится очень чувствительной к солнцу, сильнее реагирует на трение и бытовую химию, может возникнуть зуд и болезненность.

Обычно эти реакции появляются через несколько недель после начала терапии и в большинстве случаев не являются тяжелыми, но могут послужить причиной снижения дозы или отмены препарата, беспокоят пациентов и их родителей [309,310].

Обучение профилактике дерматологической токсичности должно проводиться одновременно с началом терапии селуметинибом для всех пациентов, чтобы поддерживать влажность кожи и минимизировать риск инфекции. Для того, чтобы снизить вероятность возникновения проявлений дерматологической токсичности следует придерживаться ряда правил [309]:

1. Рекомендуется ежедневно принимать непродолжительный (5–10 минут) и не горячий душ, не использовать пену для ванн. Для очищения кожи использовать мягкие очищающие средства для сухой, чувствительной или атопичной кожи (гели, масла, синдеты) без добавок и ароматизаторов.
2. Не растирать кожу мочалками, скрабами, полотенцем (промокать).
3. Отказаться от ароматизированных стиральных порошков, кондиционеров белья, мыла и крема с добавлением отдушек. При стирке тщательно выполаскивать,

- использовать режим добавочного полоскания (или аллергия, дети) стиральной машины.
4. В течение 3–4 минут после водных процедур на слегка влажную кожу и по мере необходимости в течение дня, наносить эмульсии — смягчающие и увлажняющие средства для кожи. Предпочтительно марки для сухой, чувствительной или атопичной кожи, специализированные средства ухода за кожей для пациентов, получающих таргетную терапию. Кремы следует наносить обильно, не реже 2 раз в день, на всю кожу полностью.
 5. Кожа в период высыпаний становится очень чувствительна к солнечным лучам, поэтому на период лечения не следует находиться под прямыми солнечными лучами (не загорать, стараться находиться в тени).
 6. Во время пребывания на улице обязательно защищать кожу от воздействия солнца. Для этого можно использовать одежду, шляпы и кепки с полями. Открытые участки кожи необходимо защищать с помощью солнцезащитных средств. Следует использовать средства с SPF не ниже 30, широкого спектра защиты, обеспечивающие защиту от UVA UVB. Предпочтительны средства с минеральными фильтрами в составе (диоксид титана или оксид цинка), они меньше раздражают кожу. Фотозащитные средства необходимо обновлять каждые 2 часа пребывания на улице, использовать ежедневно даже если вы не планируете находиться на улице.
 7. Нательное белье и носки должны быть свободными, из натуральной и не грубой ткани, без тугих резинок.
 8. Обувь следует выбирать по размеру, она должна быть свободной и удобной, не должна натирать.
 9. Ногти нужно стричь аккуратно, не коротко и ровно (не вырезать уголки, а закруглять их), чтобы избежать лишней травматизации.
 10. У детей подросткового возраста на фоне терапии часто возникает акнеподобная сыпь в области лица и плеч.
 11. С целью профилактики возможно использование крема пимекролимус 1% 2 раза в день или клиндамицин 1% 2 раза в день длительным курсом.
 12. Бриться нужно бережно, не использовать спиртовые лосьоны, после бритья наносить увлажняющий крем.
 13. При появлении любой сыпи, покраснения, ощущения зуда и болезненности кожи необходимо обратиться к лечащему врачу.

Приложение А3.4. Управление нежелательными явлениями (НЯ) на фоне терапии селуметинибом [309]

- Паронихии — необходим регулярный мягкий уход за ногтями с увлажняющими и а/септическими средствами, ванночки с хлоргексидином на 10–15 мин 2–3 раза в день еще до появления паронихии. При появлении паронихии добавить — мупироцин 2% мазь и флуоцинонида ацетонид 0,025% мазь (у детей старше 2 лет) — наносить после каждой ванночки. В случае генерализованного процесса или отсутствия ответа на топическую терапию антибактериальная терапия per os (клиндамицин, доксициклин), консультация врача-дерматовенеролога с возможным назначением препарата группы «глюкокортикоиды в комбинации с антибиотиками» или «глюкокортикоиды в комбинации с другими препаратами».
- Экзематозная сыпь — прием антигистаминных препаратов при наличии зуда. Использование дважды в день гидрокортизона** 1% мази (у детей старше 2 лет) или пимекролимуса** 1% крема. При ухудшении — добавить триамцинолон 0,1% 2 раза в день. При необходимости — пероральный прием глюкокортикоидов, совместное ведение с врачом-дерматовенерологом.
- Фолликулярная сыпь — дважды в день клиндамицин раствор для наружного применения 10 мг/мл (у детей старше 12 лет) и добавить хлоргексидин** в ванну. При ухудшении — добавить доксициклин** (старше 8 лет), амоксициллин** (младше 8 лет). Продолжительность антибактериальной терапии — минимум 4 недели или до разрешения симптомов. Совместное ведение с врачом-дерматовенерологом.
- Сухость ладоней/стоп — увлажнение 3 раза в день, минимизировать трение/давление. При ухудшении — добавить крем с 10% мочевиной 3 раза в день. При дальнейшем ухудшении — добавить средства на основе клобетазола пропионата 0,05% 2 раза в день, совместное ведение с врачом-дерматовенерологом.
- При появлении акнеформной кожной сыпи — наружно дважды в день клиндамицин раствор для наружного применения 10 мг/мл (у детей старше 12 лет) и мазь с гидрокортизоном 1% (у детей старше 2 лет), очищающие средства на основе бензоила пероксида. При необходимости — пероральная

антибактериальная терапия (доксциклин**, клиндамицин**). Совместное ведение с врачом-дерматовенерологом.

- При появлении диареи — использование лоперамида**. Тщательное наблюдение за симптомами колита (диарея) или перфорации ЖКТ. При появлении жалоб — консультация врача-гастроэнтеролога и/или врача-детского хирурга, при необходимости — срочная госпитализация в стационар.
- При асимптоматическом снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на 10% следует отменить препарат на 4 недели. Если ФВЛЖ восстановится, то необходимо вернуть в 50% дозе. Если снижение ФВЛЖ на 20% или на 10%, без восстановления через 4 недели, то следует отменить препарат навсегда. При симптоматическом снижении ФВЛЖ или снижении ФВЛЖ 3 или 4 степени тяжести — прекратить применение селуметиниба и незамедлительно обратиться к врачу-детскому кардиологу.
- У пациентов с диагностированной отслойкой пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатией без снижения остроты зрения офтальмологическое обследование следует проводить каждые 3 недели до разрешения явлений. В случае диагностирования отслойки пигментного эпителия сетчатки или центральной серозной ретинопатии с нарушением остроты зрения, терапию селуметинибом следует приостановить, а при возобновлении терапии дозу следует снизить. Если у пациента диагностирована окклюзия вены сетчатки, терапию селуметинибом следует полностью.

Приложение А3.5. Изменение дозы селуметиниба в зависимости от тяжести

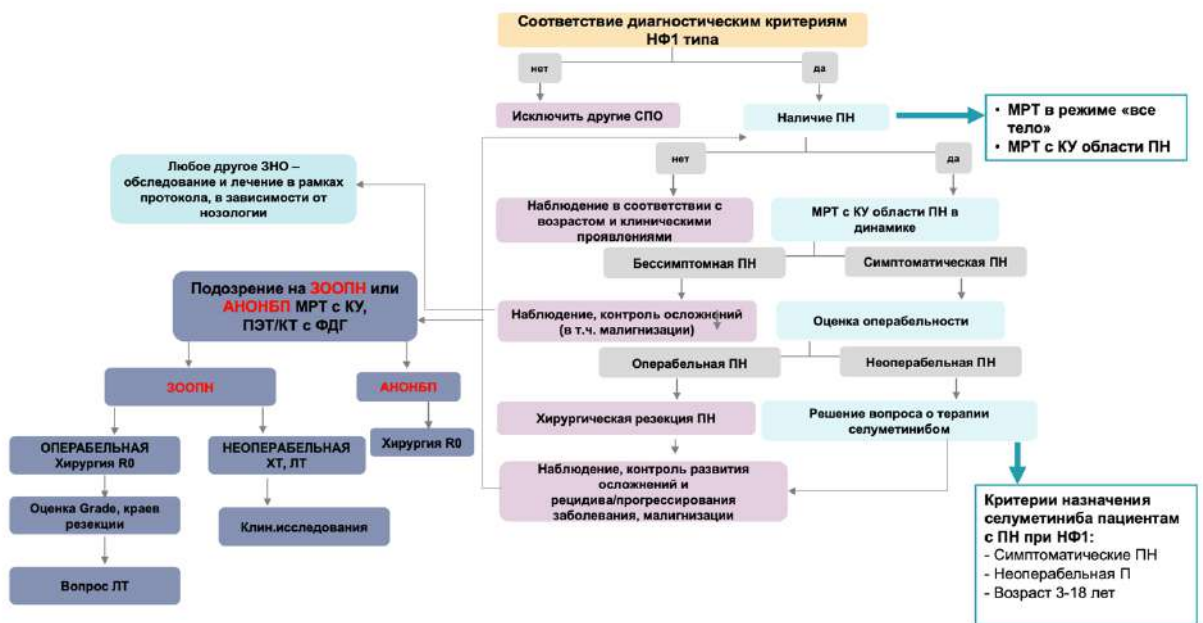
НЯ [309]

Степень тяжести по СТСАЕ (см. прил. Г8)	Рекомендации по изменению дозы
Степень 1 или 2 (переносимая) — контролируется с помощью сопроводительной терапии	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям
Степень 2 (непереносимая) — не контролируется с помощью сопроводительной терапии или степень 3	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени, снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (в соответствии с

	рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях)
Степень 4	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или 1 степени, снизить дозу на один уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях). Рассмотреть необходимость прекращения терапии.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритмы действий врача при диагностике ПН



Приложение В. Информация для пациента

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) — одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, которое встречается в популяции с частотой 1 на 3000 новорожденных в мире. Причиной развития НФ1 является повреждение гена *NF1*, который кодирует белок нейрофибромин.

Существует сигнальный путь RAF-МЕК-ERK. Активация этого сигнального пути связана с пролиферацией (активным делением, разрастанием) и выживанием клеток. В норме активацию этого сигнального пути подавляет белок нейрофибромин, но при НФ1 дефектный нейрофибромин не способен остановить передачу сигналов по этому пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и возникновению как, доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов (нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы), опухолей из глиальных клеток (глиомы), так и злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов.

Диагноз НФ1 может быть поставлен на основании наличия определенных клинических критериев, так и на основании молекулярно-генетического исследования, в результате которого определяется патогенный вариант в гене *NF1*.

Диагноз НФ1 может быть поставлен на основании наличия определенных клинических критериев, так и на основании молекулярно-генетического исследования, в результате которого определяется патогенный вариант в гене *NF1*.

Клиническая картина НФ1 крайне разнообразна. У пациентов с НФ1 встречаются различные клинические проявления заболевания (неврологические, ортопедические, эндокринологические, кардиологические). Серьезным осложнением течения заболевания является образование опухолей нервной системы. В зависимости от клинической картины пациентам необходимо наблюдаться в профильных центрах.

Предсказать вариант клинического течения в каждом конкретном случае невозможно, даже в рамках одной семьи родители с НФ1 и дети с НФ1 (являющиеся носителями одного и того же патогенного варианта в гене *NF1*) могут иметь абсолютно разные клинические проявления.

Учитывая различные возможные проявления НФ1, наблюдение и лечение детей с данным заболеванием является непростой задачей и должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов различного профиля.

В РФ существует межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17» — это некоммерческая организация, созданная родителями ребенка с нейрофиброматозом 1 типа.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года

Название на русском языке: Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года

Оригинальное название: Neonatal Infant Pain Scale, NIPS

Источник: Lawrence J. et al. The development of a tool to assess neonatal pain // Neonatal Netw. 1993. Vol. 12, № 6. P. 59–66.

Тип: шкала оценки

Назначение: шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года — это поведенческий инструмент оценки боли у детей, родившихся как доношенными, так и недоношенными. Она включает оценку следующих параметров: выражение лица, плач, дыхание, руки, ноги, состояние возбуждения.

Содержание:

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	Баллы
Выражение лица	Расслабленные мышцы. Спокойное лицо, нейтральное выражение	Гримаса. Сжаты мышцы лица, изборозженный лоб, страдальчески изогнуты брови, подбородок и челюсть (негативное выражение лица — нос, рот, брови)	—	
Плач*	Отсутствие плача, спокойствие	Хныканье, умеренные прерывистые стоны	Сильный плач. Сильный крик, высокий, пронзительный, непрерывный	

Дыхание	Дыхание расслабленное. Обычное для данного ребенка	Визуальное изменение дыхания. Вдыхание воздуха нерегулярное, быстрее обычного, рвотные движения, задержка дыхания	—	
Руки	Руки расслаблены. Нет напряженности мышц, случайные движения рук	Руки согнуты/вытянуты. Напряженные, выпрямленные руки, напряженное и/или быстрое движение, сгибание рук	—	
Ноги	Ноги расслаблены. Нет напряженности мышц, случайные движения ног	Ноги согнуты/вытянуты. Напряженные, прямые ноги, напряженное и/или быстрое движение, сгибание ног	—	
Состояние возбуждения	Сон/пробуждение. Спокойный, мирный сон со случайными движениями ног;	Суетливое состояние. Тревога, беспокойство и нервные движения	—	
Суммарный балл:				

* Внимание: безмолвный плач может быть просуммирован, если ребенок интубирован и плач очевиден по движениям рта и лица.

Ключ: уровень боли выражен в виде суммы баллов за каждый из шести параметров; минимально возможная сумма баллов — 0, максимально возможная — 7. Сумма баллов выше трех означает наличие боли.

Приложение Г2. Поведенческая шкала FLACC (face, legs, activity, cry, consolability) для детей до 3 лет

Название на русском языке: Поведенческая шкала

Оригинальное название: FLACC behavioral scale

Источник: Merkel S.I. et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children // *Pediatr. Nurs.* 1997. Vol. 23, № 3. P. 293–297.

Тип: шкала оценки

Назначение: Шкала учитывает выражение лица, движения ног, характер крика, а также насколько ребенок поддается успокаиванию и особенности его поведения. Общая оценка по шкале FLACC равна сумме баллов по всем пунктам описания.

Содержание:

Параметры	Характеристика	Баллы	Балл оценки
Лицо	Неопределенное выражение или улыбка.	0	
	Редко — гримаса или сдвинутые брови. Замкнутость. Не проявляет интереса.	1	
	Частое или постоянное дрожание подбородка. Сжимание челюстей.	2	
Ноги	Нормальное положение, расслабленность.	0	
	Не может найти нормального положения, постоянно двигает ногами. Ноги напряжены.	1	
	Брыкание или поднимание ног.	2	
Движения	Лежит спокойно, положение нормальное, легко двигается.	0	
	Корчится, сдвигается вперед и назад, напряжен.	1	
	Выгибается дугой; ригидность; подергивания.	2	
Плач	Нет плача (в состоянии бодрствования и во сне)	0	
	Стонет или хнычет; время от времени жалуется.	1	
	Долго плачет, кричит или всхлипывает; часто жалуется.	2	
Насколько поддается	Доволен, спокоен	0	
	Успокаивается от прикосновений, объятий,	1	

успокоению	разговоров. Можно отвлечь.		
	Трудно успокоить	2	
Суммарный балл:			

Ключ: Минимальная оценка равна 0, максимальная — 10 баллам. Чем выше оценка, тем сильнее боль и тем хуже себя чувствует ребенок.

Приложение Г3. Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера для детей от 3 до 7 лет

Название на русском языке: рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица

Оригинальное название: The Wong–Baker Faces Pain Rating Scale

Источник: Hockenberry M.J., Wilson D., Winkelstein M.L. Wong’s Essentials of Pediatric Nursing. 7th-th Editi ed. Elsevier Mosby, St. Louis, 2005.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли у детей от 3 до 7 лет

Содержание, ключ:



Пояснения: ребенка просят: «Покажи, как сильно у тебя сейчас болит». Иногда, используя эту шкалу, ребенок может больше определять свои эмоции, чем боль.

Приложение Г4. Шкала рук для детей старше 3 лет

Название на русском языке: Шкала рук

Оригинальное название: The Finger Span Scale

Источник: Merkel S. Pain assessment in infants anf young children: the Finger Span Scale // Am. J. Nurs. Am J Nurs, 2002. Vol. 102, № 11. P. 55–56.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли у детей от 3 до 7 лет

Содержание, ключ, пояснения:



Оценивает колебания боли: отсутствие боли — сжатая в кулак рука, сильная боль — полностью разжатая рука.

Приложение Г5. Цветная шкала Эланда для детей от 3 до 7 лет (можно старше)

Название на русском языке: Цветная шкала Эланда

Оригинальное название: Eland Color Scale

Источник: Eland J.M. Pain in children // Nurs. Clin. North Am. 1990. Vol. 25, № 4. P. 871–884.

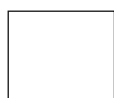
Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли у детей старше 3 лет

Содержание, интерпретация, пояснения:

Помогает оценить интенсивность боли в разных локализациях. Попросите ребенка определить боль с помощью цвета, например:

нет боли — нет цвета; слабая боль — желтый цвет; умеренная боль — оранжевый; сильная боль — красный.



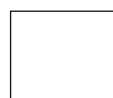
Нет боли



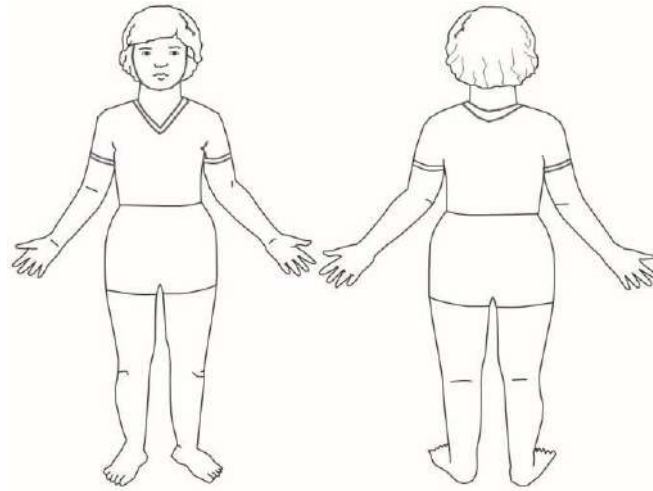
Слабая
боль



Умеренная
боль



Сильная
боль



Приложение Г6. Визуально-аналоговая шкала для детей старше 7 лет

Название на русском языке: Визуально-аналоговая шкала

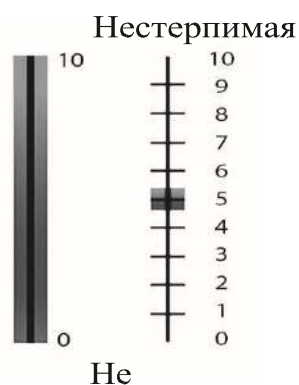
Оригинальное название: Visual analogue scale

Источник: Shields B.J. et al. Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods // Clin. Pediatr. (Phila). Clin Pediatr (Phila), 2003. Vol. 42, № 3. P. 227–234.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли у детей старше 7 лет

Содержание, ключ, пояснения: попросите ребенка положить пальцы на ту высоту шкалы, с которой он ассоциирует свои болевые ощущения.



Приложение Г7. Шкала тактильной и визуальной оценки боли (Touch Visual Pain, TVP scale)

Название на русском языке: Шкала тактильной и визуальной оценки боли

Оригинальное название: Touch Visual Pain Scale

Источник: Thiadens T. et al. Evaluation of pain incidence and pain management in a South African paediatric trauma unit // South African Med. J. 2011. Vol. 101, № 8. P. 533–536.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли у детей до 3 лет

Содержание:

Параметр	Характеристика	Балл (нет — 0, есть — 1)
Напряженность лица	Напряжение на лице (страх или боль), сжатый рот, напряжение или обеспокоенность в глазах, расстроенный взгляд	
Положение головы	Голова асимметрична	
	Шея несимметрично расположена на плечах, плечи приподняты	
Дыхание	Грудное и/или нерегулярное дыхание и/или дыхание ртом и/или межреберными мышцами и/или раздувание крыльев носа и/или потрескивание	
Частота сердечных сокращений	Учащение и/или снижение частоты сердечных сокращений	
Положение рук и ног	Руки плотно прижаты к телу или скрещены у лица, груди или живота	
	Кулаки (невозможно или сложно открыть пальцем)	
	Колени плотно вместе или туго скрещены	
	Одна нога прикрывает область подгузника	
	Пальцы загибаются вверх с твердыми ступнями, лодыжки плотно сведены	
Суммарный балл:		

Ключ: 1 балл дается за наличие симптома. Минимальная сумма баллов — 0, максимальная сумма баллов — 10.

Пояснения: шкала тактильной и визуальной оценки боли (TVР scale) была создана для ВИЧ-инфицированных детей с мультиорганной патологией. Она использует прикосновения и наблюдение для оценки боли наряду с оценкой беспокойства и дискомфорта, наблюдаемыми у ребенка.

Шкала основана на наблюдении за следующим параметрами: положение головы, словесное описание (вербализация) боли, напряженность лица, положение рук и ног, дыхание, частота сердечных сокращений.

Приложение Г8. Общие критерии токсичности Национального института рака США CTCAE v5.0 (дерматологическая токсичность)

Название на русском языке: Общие критерии токсичности Национального института рака

Оригинальное название: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Источник:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени тяжести дерматологических нежелательных явлений

Содержание, ключ:

Нежелательное явление	Степень тяжести				
	I	II	III	IV	V
Акнеподобная сыпь	Папулы и/или пустулы, покрывающие < 10% площади поверхности тела, сопровождаются / не сопровождаются кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, сопровождаются / не сопровождаются кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие;	Папулы и/или пустулы, покрывающие > 30% площади поверхности тела, сопровождаются умеренными или выраженными симптомами; ограничение повседневной активности; возможна локальная суперинфекция,	Жизнеугрожающие последствия; папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, сопровождаются / не сопровождаются кожным зудом или болезненностью; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, необходимо применение внутривенных	Смерть

		<p>ограничение повседневной активности;</p> <p>папулы и/или пустулы, покрывающие > 30% площади поверхности тела, сопровождаются / не сопровождаются умеренными симптомами сыпи</p>	<p>необходимо применение пероральных антибактериальных препаратов</p>	<p>антибактериальных препаратов</p>	
--	--	---	---	-------------------------------------	--

Зуд	Слабо выраженный или локализованный зуд; показано наружное лечение	Распространенный периодический зуд, сопровождающийся изменениями кожи в ответ на расчесывания (отек, образование папул, экскориации, лихенификации, мокнутие/ корки); показано системное лечение; ограничение повседневной активности	Распространенный постоянный зуд; ограничение самообслуживания или нарушение сна; показана системная глюкокортикостероидная/иммуносупрессивная терапия	—	—
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз; нет боли; нет нарушения повседневной активности	Умеренные клинические проявления: шелушение, пузыри, отек, гиперкератоз, геморрагии; контактная болезненность; ограничение повседневной активности	Выраженные клинические проявления: шелушение, пузыри, отек, гиперкератоз, геморрагии; боль; ограничение самообслуживания	—	—
Паронихии	Отек ногтевого валика или эритема, повреждение кутикулы	Отек ногтевого валика или эритема сопровождается болью; ассоциирован с расслоением или отслойкой ногтевой пластины; ограничение повседневной активности; необходима топическая терапия; применение пероральных	Ограничение способности к самообслуживанию необходимо оперативное вмешательство; применение внутривенных антибактериальных препаратов;	—	—

		препаратов (антибактериальных, противогрибковых, противовирусных)			
Сухость кожи	Поражение <10% площади поверхности тела, не ассоциированное с эритемой или зудом	Поражение 10–30% площади поверхности тела, ассоциированное с эритемой или зудом, ограничение повседневной активности	Поражение >30% площади поверхности тела, ассоциированное с эритемой или зудом, ограничение способности к самообслуживанию	–	–
Алопеция	Выпадение волос <50% от нормы конкретного индивидуума, неочевидное на расстоянии, заметное только при близком рассмотрении; может потребоваться изменение прически, чтобы скрыть проявления алопеции, но не требуется применение париков и шиньонов	Выпадение волос ≥50% от нормы конкретного индивидуума, очевидное для окружающих; при желании пациента скрыть проявления алопеции, требуется применение париков и шиньонов; отрицательное психологическое воздействие;	–	–	–