

## Преимственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами

Ю.В. Диникина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является генетически обусловленным мультисистемным орфанным заболеванием с частотой регистрации 1 случай на 3000–4000 новорожденных. Особенностью указанной патологии является предрасположенность к развитию опухолей, переменных по гистологической принадлежности и возрасту возникновения. Одним из самых частых вариантов доброкачественных новообразований в структуре НФ1 являются плексиформные нейрофибромы (ПН) с характерной манифестацией и максимальными темпами роста в детском возрасте. Особенности ПН являются распространенный характер и мультифокальность поражения, высокая васкуляризация, что в большей части случаев является препятствием для выполнения хирургического лечения. Несмотря на относительно медленные темпы роста, ПН могут достигать больших, а в ряде случаев и гигантских размеров, приводя к грубой инвалидизации пациентов, нарушению качества жизни, в отдельных случаях представляя угрозу для их жизни. Еще одной особенностью ПН являются риски трансформации в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, что требует пристального пожизненного наблюдения пациентов группы риска.

На сегодняшний день применение селективного МЕК-ингибитора селуметиниба является ключевым методом консервативной терапии для пациентов с симптоматическими НФ1-ассоциированными ПН, высокая эффективность и безопасность которого была продемонстрирована в международных клинических исследованиях. Принимая во внимание все особенности НФ1, а также ассоциированных заболеваний в его структуре, очевидна необходимость наблюдения и принятия решений с участием многопрофильной команды специалистов. Вопросы преимущественности медицинской помощи с участием федеральных центров, включая соблюдение алгоритмов диагностики, порядков и правил назначения лекарственной терапии, трансфера пациентов детского возраста во взрослую сеть, являются ключевыми аспектами ее эффективности, которые будут рассмотрены в данной статье.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформные нейрофибромы, дети, таргетная терапия, селуметиниб

**Для цитирования:** Диникина Ю.В. Преимственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):113–20.

### Информация об авторе

Ю.В. Диникина: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

## Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas

Yu. V. Dinikina

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetically determined multisystem rare disease with a neonatal morbidity of around 1/300–1/4000. The most typical feature for NF1 is a predisposition to the development of tumors that are variable in histological types and age of occurrence. One of the most common variants of benign neoplasms in NF1 are plexiform neurofibromas (PN) with typical manifestation and maximum growth rates in childhood. The features of PN are the diffuse and multifocal growth, high vascularization, which in most cases limits the possibilities of surgical treatment. Despite the relatively slow growth rate, PN can reach large, and in some cases huge sizes, leading to severe disability of patients, quality of life impairment, and often life threatening. Another feature of PN is the risk of transformation into a malignant peripheral nerve sheaths tumor, which requires delicate lifelong monitoring of patients at risk.

Today, the use of the selective MEK inhibitor selumetinib is a key method of conservative therapy for patients with symptomatic NF1-associated PN, with demonstrated high efficacy and safety in international clinical trials. Taking into account all features of NF1, as well as range of associated diseases, it is obvious the necessity for monitoring and decision-making by multidisciplinary team of specialists. Many questions in the aspects of continuity of medical care with the involvement of federal centers, compliance with practical recommendations, diagnostic/treatment algorithms and transfer from pediatric into the adult-focused primary care system remain unclear, which will be discussed in this article

**Key words:** neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, children, target therapy, selumetinib

**For citation:** Dinikina Yu.V. Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):113–20.

### Information about the author

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациенты/законные представители предоставили информированное согласие на возможность использования фотографий/снимков для публикации. / **Informed consent.** Patients/legal representatives provided informed consent for the possibility of using photographs/pictures for publication.

## Введение

Плексиформные нейрофибромы (ПН) являются доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов с частотой встречаемости в структуре нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) в пределах 30–40 %. Однако, по данным ряда авторов, при применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве скрининга частота регистрации ПН (случайная находка) может достигать до 50–60 % с вариацией их количества от 1,4 до 3 у одного пациента [1–3]. Большая часть ПН диагностируется у детей до 5 лет, тем самым указывая на высокую вероятность их врожденного характера или развития в период раннего детского возраста [4]. Особенности ПН являются возможность развития в любой области тела, при этом наиболее характерными являются голова и шея, таз, нижние конечности, свойственна мультифокальность поражения, а также невозможность предикции характера клинического течения [1, 2, 5]. Одним из наиболее неблагоприятных событий является трансформация ПН в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), что встречается в 10–15 % случаев [6].

ПН могут иметь как бессимптомное течение, так и приводить к развитию различных ассоциированных осложнений, включая выраженный болевой синдром, косметические дефекты, деформацию и нарушение функции органов пораженной области, а в ряде случаев – жизнеугрожающих состояний. Очевидно, что ключевыми факторами, определяющими характер клинических симптомов и степень их тяжести, будут являться локализация ПН, ее размеры, степень объемного воздействия на окружающие структуры [1]. Выраженность функциональных нарушений будет коррелировать с уровнем качества жизни пациентов, подчеркивая необходимость деликатного пожизненного наблюдения и своевременной инициации терапии [1]. Не следует забывать, что НФ1 является хроническим заболеванием с прогрессирующим течением и рисками развития симптоматических ПН у детей в любом возрасте. В зависимости от темпов и характера роста ПН клинические проявления могут усугубляться, приводя к прогрессирующему снижению качества жизни и последующей инвалидизации пациентов, что может потребовать неотложного оказания помощи, поэтому не рекомендуется откладывать назначение терапии при появлении симптомов со стороны ПН. Для больных с симптоматическим течением ПН также характерно повышение уровня летальности (3,2 %) по сравнению с когортой с бессимптомными случаями (0,5 %) [7].

Подходы к терапии ПН на сегодняшний день ограничиваются хирургическим удалением опухоли (радикальное/частичное) и консервативными методами, включающими патогенетическую (МЕК-ингибиторы) и симптоматическую терапию. При этом выбор тактики лечения пациента должен определяться в составе многопрофильной команды специалистов, включая детских онкологов, хирургов, неврологов, педиатров, ортопедов, обладающих должным опытом и знаниями в области НФ1 [8].

Несмотря на очевидные преимущества радикального удаления ПН, возможности данного метода в реальной клинической практике в большинстве случаев крайне ограничены, что определяется диффузным характером роста, инвазией в соседние ткани, труднодоступной локализацией, расположением вблизи жизненно важных структур и высокой васкуляризацией опухоли, обуславливая высокие риски развития широкого спектра интра- и послеоперационных осложнений. Тем самым международные данные свидетельствуют о низкой частоте радикальных резекций (~15 %), в то время как случаи частичного удаления ПН сопровождаются высоким уровнем прогрессирования (43 %) [1, 8, 9].

Вышеизложенное является веским обоснованием для применения консервативной тактики лечения ПН с применением патогенетической терапии селуметинибом – селективным МЕК1/2 (митоген-активируемая протеинкиназа 1-го и 2-го типов) ингибитором [8, 10, 11]. Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность таргетной терапии селуметинибом в аспектах достижения контроля над ростом ПН (уменьшение/стабилизация размеров) у большинства пациентов с купированием ассоциированных симптомов болезни и восстановлением повседневной активности и качества их жизни [1, 10, 11]. Актуальными вопросами на сегодняшний день остаются возможности комбинированного лечения ПН, а именно сочетание таргетной терапии и хирургического удаления опухоли, включая агрессивную пластическую и реконструктивную хирургию, а также профилактическое удаление опухоли в целях предотвращения ее злокачественной трансформации [1].

Зарегистрированными международными показаниями для применения селуметиниба являются симптоматические неоперабельные ПН у пациентов с НФ1 в возрасте от 2 до 18 лет, с 2021 г. препарат доступен в Российской Федерации (РФ) для детей с 3 лет [8, 12]. На сегодняшний день лекарственное обеспечение селуметинибом пациентов всех субъектов нашей страны осуществляется через фонд «Круг добра» при строгом соответствии критериев к обеспечению терапией.

Даже после определения тактики ведения пациента с ПН и НФ1 и принятия решения о старте терапии селуметинибом следует помнить о необходимости продолжения наблюдения за больным в целях контроля эффективности, ассоциированной токсичности терапии, своевременного купирования нежелательных явлений (НЯ). Как было отмечено ранее, вопросы преемственности медицинской помощи, соблюдения порядков, правил назначения селуметиниба и приверженности пациентов к лекарственной терапии являются ключевыми аспектами ее эффективности, которые будут рассмотрены в данной статье.

### Определение показаний к таргетной терапии

Принимая во внимание данные о патогенезе заболевания, характер клинического течения в зависимости от возраста, предполагаемые риски осложнений с учетом локализации и размеров ПН, должно быть сформулировано полноценное представление о пациенте-кандидате на применение таргетной терапии. Специалисты должны акцентировать внимание на анамнезе (семейный, жизни, заболевания), особенностях дебюта, клинических проявлениях болезни и их динамике, результатах проведенной диагностики, наличии сопутствующей патологии, что может повлиять на тактику оказания медицинской помощи.

1. При принятии решения об инициации таргетной терапии селуметинибом у ребенка с НФ1 и наличием ПН необходимо четко определить цели лечения, которыми прежде всего являются купирование/уменьшение степени тяжести ассоциированных с ПН осложнений и достижение контроля над ростом опухоли. Необходимо подчеркнуть, что к симптоматическим ПН следует относить случаи, сопровождающиеся жалобами со стороны пациента или осложнениями, диагностируемыми врачом-специалистом. Таковыми могут являться косметический дефект, деформация пораженной области, болевой синдром, двигательные и сенсорные нарушения, деформации позвоночника, а также ряд более тяжелых проявлений, включая обструкцию дыхательных путей, расстройство речи, дисфункцию кишечника и мочевого пузыря и другие нарушения функций органов и систем [1]. Невозможность удаления ПН или сопряженные с хирургическим вмешательством риски определяют необходимость назначения патогенетической терапии селуметинибом.

2. В ряде случаев бессимптомные ПН, но угрожающие развитием ПН-ассоциированных осложнений при прогрессирующем течении также будут являться показанием к назначению таргетной терапии при условии их неоперабельности. Быстрые темпы роста ПН (увеличение объема опухоли > 20 % за год) чаще приводят к развитию клинически значимых симптомов, связанных с объемным воздействием опухоли на окружающие структуры и требующих инициации терапии. В то время как медленно прогрессирующие

ПН (до 5 % в год), расположенные удаленно от жизненно важных структур, в большинстве случаев не сопряжены с тяжелой симптоматикой/не представляют угрозы ее развития, что позволяет продолжить динамическое наблюдение. При отсутствии представления о темпах роста ПН на этапе принятия решения о терапии следует учитывать возраст пациента — симптоматическое прогрессирование ПН имеет наибольшие риски у детей раннего возраста и определяет целесообразность инициации лечения [1, 13].

Важно подчеркнуть, что случаи стабильных ПН, определяемые как «случайная находка» и не сопряженные с симптоматическим течением, требуют продолжения только динамического наблюдения.

3. Принятый порядок в РФ по лекарственному обеспечению селуметинибом через фонд «Круг добра» определяет необходимость соблюдения нескольких обязательных критериев от 2025 г. [14]:

#### 1) Ребенок в возрасте от 3 лет до 18 лет.

Зарегистрированными показаниями к применению селуметиниба является возраст от 3 лет [12]. Данных об эффективности и безопасности терапии у пациентов младше 3 лет на сегодняшний день нет, при этом одним из ограничивающих факторов назначения селуметиниба является отсутствие доступной для применения у детей раннего возраста лекарственной формы препарата. Больным, которым терапия была иницирована до достижения 18 лет, лекарственное обеспечение через фонд «Круг добра» продолжается до 19 лет.

#### 2) Наличие результата проведенного молекулярно-генетического тестирования гена *NF1* (при отсутствии подтвержденной мутации в гене *NF1* необходимо наличие совместного консилиума о назначении препарата в двух профильных федеральных центрах (ФЦ)).

Следует пояснить, что для верификации диагноза НФ1 молекулярно-генетическая диагностика является опциональной и при сочетании клинических критериев может не выполняться. Тем не менее получаемые данные носят научно-практический характер, в ряде случаев позволяют прогнозировать течение НФ1 у пациента [15], проводить гено-фенотипические корреляции с учетом доступных международных данных, применять их в аспектах использования репродуктивных технологий и планирования беременности [1, 15, 16].

В случаях, требующих применения таргетной терапии у пациентов с симптоматическими ПН, требования экспертов фонда «Круг добра» определяют необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики. Для больных, у которых молекулярно-генетическая диагностика была выполнена, а патогенный вариант гена *NF1* с применением оптимальных методов (MLPA, NGS, ПНК-диагностика) не определен, требуется проведение консилиума в 2 профильных ФЦ, главной целью которого является подтверждение основного диагноза и критериев к применению таргетной терапии.

3) Наличие плексиформных нейрофибром с симптоматическим течением.

4) Неоперабельность ПН.

5) Наличие заключения профильного ФЦ при назначении терапии для вновь выявленных пациентов при условии сочетания критериев назначения.

В связи с высокой частотой диагностических ошибок при формировании показаний к применению таргетной терапии селуметинибом у больных с ПН и НФ1 определена необходимость обязательного консультирования первичных пациентов специалистами профильного (имеющего опыт ведения пациентов с НФ1) ФЦ. Следует отметить, что необходимо получение только консультативного заключения без проведения консилиума.

За период с 2022 по 2024 г. были проанализированы наиболее частые некорректные формулировки и ошибочные показания к применению селуметиниба при направлении документов в федеральные учреждения для проведения консилиума:

- неверная верификация диагноза НФ1, отсутствие соблюдения критериев диагностики;
- установленный диагноз НФ1 без наличия ПН;
- ПН, не имеющие показания к назначению таргетной терапии (бессимптомное течение, операбельная опухоль);
- заболевания, ассоциированные с НФ1, но не являющиеся показанием к назначению селуметиниба:
  - кожные, подкожные нейрофибромы;
  - глиомы зрительных путей/другой локализации при НФ1 как самостоятельное заболевание;
  - другие гистологические варианты опухолей в рамках НФ1;
  - наличие абсолютных противопоказаний к применению селуметиниба/непереносимая токсичность.

При направлении данных из истории болезни/выписного эпикриза на консультацию нужно максимально упорядоченно и в полном объеме отражать медицинские сведения, необходимые для принятия решения о тактике ведения пациента и определения показаний к применению таргетной терапии. Оптимальная структура выписки представлена в таблице.

Очевидно, что неполное представление о пациенте в выписном эпикризе может существенно повлиять на принятие решение о лечебной тактике врачом при проведении телемедицинской консультации. Следует отметить ряд типичных ошибок при направлении запроса на проведение телемедицинской консультации в ФЦ, при этом наибольшее число недостатков относится к формулировке диагноза, описанию анамнеза болезни, разделам диагностики и лечения, а также постановке вопросов к консультанту [17]:

- недостаточный или избыточный (сканирование всей истории болезни) объем информации о пациенте;
- некорректная/субъективная трактовка результатов обследований;

- неадекватная структура и хронология изложения информации о пациенте;
- некорректная формулировка диагноза;
- некорректная формулировка вопросов к консультанту (использование общих фраз, таких как «уточнить диагноз», «уточнение тактики лечения»);
- отсутствие дат и динамики результатов проведенных исследований/медицинских вмешательств/применения лекарственных препаратов;
- недостаточная информативность/низкое качество/неадекватная хронология/некорректный выбор/слишком большой объем приложенных изображений (снимков, данных обследований).

В ряде случаев абсолютно оправданным является направление пациента на очное консультирование/госпитализацию в профильный ФЦ для дообследования. Основными показаниями для оказания специализированной медицинской помощи в федеральных медицинских организациях у пациентов с НФ1 являются [18]:

- нетипичное течение заболевания или отсутствие эффекта от проводимого лечения (в случаях сомнения в правильности установленного диагноза; отрицательной динамики на фоне проведения таргетной терапии);
- необходимость применения методов диагностики/лечения, не выполняемых в областных, городских, районных медицинских организациях;
- высокий риск хирургического лечения в связи с осложненным течением основного заболевания или наличие коморбидных заболеваний (необходимость выполнения хирургического вмешательства в случаях операбельных ПН с учетом ассоциированных рисков интра- и послеоперационных осложнений; другие показания к хирургическому вмешательству);
- необходимость госпитализации по рекомендации федеральной медицинской организации.

## Мониторинг эффективности и переносимости терапии

Следует учитывать, что назначение таргетной терапии в большинстве случаев сопряжено с риском развития различного спектра НЯ, который определяет необходимость их тщательного мониторинга на протяжении всего периода лечения, и при наличии показаний, коррекции доз и назначения сопроводительного лечения. Наиболее характерными НЯ являются гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, диарея), кожная токсичность (акнеформная сыпь, паронихии, сухость кожи), бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы, периферические отеки [12, 19]. Более редкими, но потенциально опасными вариантами токсичности являются снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение интервалов QT, аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия, а также ряд офтальмологических нарушений (светобоязнь, сухость глаз, отслойка пигментного эпителия сетчатки, центральная серозная ретинопатия) [20].

Необходимые сведения из истории болезни ребенка для принятия решения об определении показаний к таргетной терапии селуметинибом у пациента с ПН и НФ1

Required information from a child's medical history to decide on the indication for targeted therapy with selumetinib in a patient with PN and NF1

| Параметры оценки<br><i>Evaluation parameters</i>                                                                                                         | Комментарии<br><i>Comments</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ФИО, возраст, рост, вес<br><i>Full name, age, height, weight</i>                                                                                         | Необходимы актуальные данные для точного расчета дозы селуметиниба<br><i>Current data are needed to accurately calculate the dose of selumetinib</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Семейный анамнез<br><i>Family history</i>                                                                                                                | Наследственная (с указанием кто из членов семьи болен) или спорадическая ( <i>de novo</i> ) форма<br><i>Hereditary (indicating which family member is sick) or sporadic (de novo) form</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Клинические проявления НФ1, дебют, динамика за период наблюдения<br><i>Clinical manifestations of NF1, onset, dynamics during the observation period</i> | Перечислить все критерии, позволившие установить диагноз НФ1, их динамику за период наблюдения; например, пятна по типу «кофе с молоком» с указанием размеров и примерного количества, веснушки, ПН в области орбиты, характерные аномалии костей и т. д.<br><i>List all the criteria that allowed the diagnosis of NF1 to be established, their dynamics over the observation period; for example, "café au lait" spots with an indication of the size and approximate number, freckles, PN in the orbital area, characteristic bone anomalies, etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Молекулярно-генетическая диагностика<br><i>Molecular genetic diagnostics</i>                                                                             | Материал для исследования (кровь, фибробласты кожи, ткань опухоли)<br>Указать учреждение, где выполнялось исследование<br>Представить заключение о проведенной диагностике<br>При отсутствии генетической верификации диагноза следует это обязательно указать и представить заключение лаборатории<br><i>Material for research (blood, skin fibroblasts, tumor tissue)</i><br><i>Indicate the institution where the research was performed</i><br><i>Submit a conclusion on the diagnostics performed</i><br><i>In the absence of genetic verification of the diagnosis, this must be indicated and the laboratory conclusion must be submitted</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Характеристики ПН<br><i>Characteristics of PN</i>                                                                                                        | Количество: одиночная ПН или мультифокальное поражение<br>Локализация<br>Размеры<br>Динамика: прогрессирует с указанием темпов роста/стабилизация (с какого периода)<br>Симптомы, ассоциированные с наличием ПН: боль, косметический дефект, нарушение функции, другое<br>Оценка резектабельности (принимая во внимание особенности ПН и хирургические риски, целесообразно обсуждение с опытными хирургами)<br><i>Number: single PN or multifocal lesion</i><br><i>Location</i><br><i>Size</i><br><i>Dynamics: progressing with growth rate indication/stabilization (from what period)</i><br><i>Symptoms associated with the presence of PN: pain, cosmetic defect, dysfunction, other</i><br><i>Assessment of resectability (taking into account the characteristics of PN and surgical risks, it is advisable to discuss with experienced surgeons)</i>                                                                                                                 |
| Объем выполненной диагностики<br><i>Volume of diagnostics performed</i>                                                                                  | Визуализация: МРТ, ультразвуковое исследование, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), другое: представить протокол исследования для референс-диагностики + описание<br>Динамика изменений таргетной ПН по результатам визуализации: размеры, объемное воздействие на окружающие ткани, коэффициент диффузии, характер накопления контраста (если выполнялось контрастирование)<br>Если выполнялась биопсия – представить гистологическое заключение<br><i>Visualization: MRI, ultrasound, positron emission tomography combined with computed tomography, other: provide a study protocol for reference diagnostics + description</i><br><i>Dynamics of changes in the target PN based on the visualization results: size, volumetric effect on surrounding tissues, diffusion coefficient, nature of contrast accumulation (if contrast was performed)</i><br><i>If a biopsy was performed, provide a histological report</i> |
| Сопутствующая патология<br><i>Concomitant pathology</i>                                                                                                  | Ортопедические/неврологические нарушения, другие опухоли<br>Проводимая терапия<br><i>Orthopedic/neurological disorders, other tumors</i><br><i>Therapy performed</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Предшествующая терапия ПН<br><i>Previous therapy of PN</i>                                                                                               | Хирургическое лечение: да/нет, сроки выполнения, эффект, гистологическое заключение<br>Другие методы терапии, их эффективность<br>В случае применения селуметиниба уточнить длительность терапии, эффективность<br><i>Surgical treatment: yes/no, time of implementation, effect, histological conclusion</i><br><i>Other methods of therapy, their effectiveness</i><br><i>In case of using selumetinib, specify the duration of therapy, effectiveness</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Противопоказания к таргетной терапии МЕК-ингибитором<br><i>Contraindications to targeted therapy with MEK inhibitor</i>                                  | Нет/да с указанием конкретного противопоказания<br><i>No/yes with indication of specific contraindication</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Заключение ФЦ<br><i>Conclusion of the Federal Center (FC)</i>                                                                                            | В выписке из истории болезни следует указывать, проводилась ли консультация в ФЦ, какие даны рекомендации<br><i>The extract from the medical history should indicate whether a consultation was held at the FC and what recommendations were given</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Расчетная доза препарата<br><i>Calculated dose of the drug</i>                                                                                           | Расчетная суточная доза + необходимое количество флаконов с указанием дозировки на год терапии<br><i>Estimated daily dose + required number of vials with indication of dosage for a year of therapy</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Основной ошибкой при ведении пациентов, получающих селуметиниб, является несоблюдение рекомендаций по мониторингу ожидаемых токсических осложнений и отсутствие своевременной коррекции дозы. Отсутствие контроля за НЯ будет являться причиной снижения качества жизни пациентов, приводить к необходимости отмены и/или редукции дозы препарата, а в ряде случаев — прекращения лечения, что может влиять на его эффективность. При наличии сомнений о необходимости коррекции принимаемой дозы, невозможности купирования НЯ на фоне проводимого сопроводительного лечения рекомендовано обращение в ФЦ.

Еще одним важным аспектом мониторинга является оценка эффективности лечения со стороны таргетной ПН. При этом ключевыми параметрами служат динамика объема опухоли и ассоциированных осложнений. Следует подчеркнуть, что изменение размера опухоли не является единственным признаком эффективности лечения. В обязательном порядке следует отслеживать динамику нарушенных функций до инициации терапии, например, купирование неврологических осложнений, включая болевой синдром, восстановление моторной функции/двигательной активности, улучшение косметических дефектов [1]. Учитывая риски трансформации ПН в ЗООПН, обоснованно применение программ скрининга ЗООПН с применением методов визуализации (МРТ с контрастным усилением, ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой), особенно в случаях ускорения темпов роста ПН, усиления болевого синдрома, изменения характеристик опухоли. Единственным методом исключения малигнизации является биопсия [21].

### Длительность терапии

На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по необходимой длительности и срокам отмены таргетной терапии, тем не менее очевидно, что прекращение приема селуметиниба может приводить к раннему прогрессированию ПН [10]. С другой стороны, зарегистрированные случаи прогрессирования ПН и на фоне лечения свидетельствуют о рисках утраты эффективности с течением времени [10, 11]. Также ввиду относительно короткого периода наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию, до настоящего времени не получены сведения о рисках развития отдаленной токсичности и степени ее тяжести в случаях непрерывного долгосрочного применения МЕК-ингибиторов [1]. Тем самым достижение баланса между эффективностью лечения, достигнутыми целями и контролем лекарственно-обусловленной токсичности служит основной задачей врача-специалиста, и принимая во внимание вышеизложенное, определяет необходимость принятия решения об отмене терапии в индивидуальном порядке. В международных публикациях обсуждается ряд тезисов, которые можно учитывать при определении тактики [1, 22]:

1. Целесообразна отмена терапии при достижении полного эффекта со стороны таргетной ПН (наряду с уменьшением размеров ПН полное купирование ассоциированных симптомов, удаление таргетного очага).

2. В случаях опасения полной единовременной отмены терапии возможна попытка редукции дозы/кратковременная отмена с оценкой динамики статуса заболевания, при первых признаках прогрессирования ПН — возобновление терапии в прежнем объеме.

3. При сохранении признаков заболевания возможно продолжение лечения до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

4. Инициальная длительность терапии при симптоматических ПН, даже в случаях отсутствия очевидной клинической пользы, должна составлять не менее 18 мес, что определяется сроками реализации эффекта селуметиниба; определение дальнейшей тактики обсуждается в индивидуальном порядке; при отсутствии эффекта (недостижение стабилизации/уменьшения размеров, купирования симптомов) по истечении этого срока следует рассматривать отмену селуметиниба.

5. Развитие серьезных НЯ/непереносимость терапии селуметинибом являются показанием для ее прекращения.

6. Решение о прекращении лечения обсуждается в каждом конкретном случае с пациентами и их семьями в индивидуальном порядке.

7. На сегодняшний день никаких данных о приобретенной резистентности к селуметинибу нет.

Международные публикации указывают, что достижение желаемого эффекта на фоне монотерапии селуметинибом не всегда возможно, подчеркивая значимость комбинированного лечения, — таргетная терапия + хирургическое лечение (при наличии технической возможности и учете рисков) [1].

### Обеспечение трансфера пациентов, достигших совершеннолетия, во взрослую сеть

Понятие трансфера пациентов определяется как целенаправленный плановый перевод подростков/молодых взрослых (после достижения 18-летия в РФ) из детской сети здравоохранения во взрослую, что может сопровождаться рядом несоответствий между моделями оказания помощи, особенно для пациентов с орфанными заболеваниями [23, 24]. Ограниченный доступ к медицинским услугам в рамках обязательного медицинского страхования у взрослых больных, включая скрининговые методы диагностики, низкая осведомленность специалистов взрослой сети здравоохранения по вопросам НФ1, а также когнитивные отклонения/психологические особенности, функциональные нарушения/инвалидность, характерные для больных с диагнозом НФ1, могут являться причиной снижения качества оказываемой медицинской помощи. Пациенты данной когорты нуждаются в активном динамическом пожизненном

наблюдении с учетом рисков развития мультисистемной патологии, в том числе опухолевых заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом. Важную роль в вопросах трансфера играет информирование и образование пациентов по вопросам их патологии, определения целей динамического мониторинга, обеспечение доступа к валидированным информационным ресурсам, пациентским организациям [23].

### Заключение

Не вызывает никаких сомнений, что проблема ПН у пациентов с НФ1 является сложной междис-

циплинарной задачей, требующей высококвалифицированного оказания медицинской помощи. Своевременность верификации диагноза, полноценность проводимого обследования и адекватность применяемых методов лечения напрямую влияют на прогноз продолжительности и качества жизни больного. При этом неотъемлемой частью эффективности терапии являются соблюдение вопросов преемственности, качественного ведения медицинской документации, своевременного привлечения специалистов узкого профиля, а также самого пациента и членов его семьи на всех этапах принятия решений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D., Dombi E., Ahlawat S., Akshintala S., Belzberg A.J., Bornhorst M., Bredella M.A., Cai W., Ferner R.E., Gross A.M., Harris G.J., Listernick R., Ly I., Martin S., Mautner V.F., Salamon J.M., Salerno K.E., Spinner R.J., Staedtke V., Ullrich N.J., Upadhyaya M., Wolters P.L., Yohay K., Widemann B.C. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1827–44. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
- Nguyen R., Kluwe L., Fuensterer C., Kentsch M., Friedrich R.E., Mautner V.F. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011;159(4):652–5.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008.
- Plotkin S.R., Bredella M.A., Cai W., Kassarian A., Harris G.J., Esparza S., Merker V.L., Munn L.L., Muzikansky A., Askenazi M., Nguyen R., Wenzel R., Mautner V.F. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One.* 2012;7(4):e35711. doi: 10.1371/journal.pone.0035711.
- Waggoner D.J., Towbin J., Gottesman G., Gutmann D.H. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;92(2):132–5. PMID: 10797438.
- Akshintala S., Baldwin A., Liewehr D.J., Goodwin A., Blakeley J.O., Gross A.M., Steinberg S.M., Dombi E., Widemann B.C. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1368–78. doi: 10.1093/neuonc/noaa053.
- Vasconcelos R.A.T., Coscarelli P.G., Alvarenga R.P., Acioly M.A. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(6):366–71. doi: 10.1590/0004-282X20170052.
- Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3):461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(2):144–52. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152. [Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(2):144–52. (In Russ.).]
- Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr.* 1997;131(5):678–82. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70092-1.
- Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R., Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;29:375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
- Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;383(13):1290.
- Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго® (капсулы, 10 мг, 25 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (005053)-(РГ-РУ) от 26.03.2025. [Электронный ресурс]: [https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго\\_ОХЛП\\_26.03.2025\\_1.pdf](https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго_ОХЛП_26.03.2025_1.pdf) (дата обращения 24.04.2025). [Summary characteristics of product Koselugo® (capsules, 10 mg, 25 mg). Registration certificate LP-No. (005053)-(RG-RU) dated 26.03.2025. [Electronic resource]: [https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго\\_ОХЛП\\_26.03.2025\\_1.pdf](https://astrazeneca.ru/api/media/Коселуго_ОХЛП_26.03.2025_1.pdf) (appeal date 24.04.2025). (In Russ.).]
- Nguyen R., Dombi E., Widemann B.C., Solomon J., Fuensterer C., Kluwe L., Friedman J.M., Mautner V.F. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75. doi: 10.1186/1750-1172-7-75.
- Перечень категорий детей. [Электронный ресурс]: <https://фонд-кругодобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/> (дата обращения 12.03.2025). [List of categories of children. [Electronic resource]: <https://фонд-кругодобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/> (appeal date 12.03.2025). (In Russ.).]
- Pacot L., Vidaud D., Sabbagh A., Laurendeau I., Briand-Suleau A., Coustier A., Maillard T., Barbance C., Morice-Picard F., Sigaudy S., Glazunova O.O., Damaj L., Layet V., Quelin C., Gilbert-Dussardier B., Audic F., Dollfus H., Guerrot A.M., Lespinasse J., Julia S., Vantyghem M.C., Drouard M., Lackmy M., Leheup B., Alembik Y., Lemaire A., Nitschké P., Petit F., Dieux Coeslier A., Mutez E., Taieb A., Fradin M., Capri Y., Nasser H., Ruau L., Dauriat B., Bourthoumieu S., Geneviève D., Audebert-Bellanger S., Nizon M., Stoeva R., Hickman G., Nicolas G., Mazereeuw-Hautier J., Jannic A., Ferkal S., Parfait B., Vidaud M., Members Of The Nf France Network, Wolkenstein P., Pasmant E. Severe Phenotype in Patients with Large

- Deletions of *NF1*. *Cancers* (Basel). 2021;13(12):2963. doi: 10.3390/cancers13122963.
16. Kang E., Yoon H.M., Lee B.H. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(4):149–56. doi: 10.3345/cep.2020.00871.
  17. Леванов В.М., Кирпичева И.С., Яшин А.А., Денисенко А.Н., Софронов К.А. Типичные ошибки при проведении телеконсультаций. *Медицинский альманах*. 2014;3(31):15–8. [Levanov V.M., Kirpicheva I.S., Yashin A.A., Denisenko A.N., Sofronov K.A. Typical mistakes in teleconsultations. *Meditsinskiy al'manakh* = Medical Almanac. 2014;3(31):15–8. (In Russ.)].
  18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2020 № 1363н «Об утверждении Порядка направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей, в отношении которых осуществляют Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования» (зарегистрирован 29.12.2020 № 61884). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 23.12.2020 No. 1363n "On approval of the Procedure for referring insured persons to medical organizations, the functions and powers of the founders, in relation to which the Government of the Russian Federation or federal executive bodies exercise, for the provision of medical care in accordance with the uniform requirements of the basic program of compulsory medical insurance" (registered on 29.12.2020 No. 61884). (In Russ.)].
  19. Gross A.M., Dombi E., Wolters P.L., Baldwin A., Dufek A., Herrera K., Martin S., Derdak J., Heisey K.S., Whitcomb P.M., Steinberg S.M., Venzon D.J., Fisher M.J., Kim A.R., Bornhorst M., Weiss B.D., Blakeley J.O., Smith M.A., Widemann B.C. Long-Term Safety and Efficacy of Selumetinib in Children with Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 1/2 Trial for Inoperable Plexiform Neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023;noad086. doi: 10.1093/neuonc/noad086.
  20. Azizi A.A., Hargrave D., Passos J., Wolkenstein P., Rosenbaum T., Santoro C., Rosenmayr V., Pletschko T., Ascierto P.A., Hernández H.S. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract*. 2024;11(5):515–31. doi: 10.1093/nop/npae038.
  21. Martin E., Coert J.H., Flucke U.E., Coert J.H., van Noesel M.M. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease. *Child's Nervous System*. 2020;36:2453–62. doi: 10.1007/s00381-020-04687-3.
  22. CADTH Reimbursement Review. Selumetinib (Koselugo). *Can J Health Technologies*. 2023;3(7):1–223. doi: 10.51731/cjht.2023.697.
  23. Radtke H.B., Berger A., Skelton T., Goetsch Weisman A. Neurofibromatosis Type 1 (NF1): Addressing the Transition from Pediatric to Adult Care. *Pediatric Health Med Ther*. 2023;14:19–32. doi: 10.2147/PHMT.S362679.
  24. White P.H., Cooley W.C.; TRANSITIONS CLINICAL REPORT AUTHORIZING GROUP. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2018;142(5):e20182587. doi: 10.1542/peds.2018-2587.

Статья поступила в редакцию: 01.04.2025. Принята в печать: 05.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 01.04.2025. Accepted for publication: 05.06.2025.