

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152>

Москва, 20 марта 2021 г.

## Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами

**Для цитирования:** Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):144–52.

### Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas

**For citation:** Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):144–52.

#### Участники Экспертного совета:

- **Куцев Сергей Иванович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России.
- **Масчан Алексей Александрович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии, профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом детской гематологии и онкологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Белогурова Маргарита Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры МСЭ и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
- **Донюш Елена Крониловна** — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Дорофеева Марина Юрьевна** — кандидат медицинских наук, невролог-эпилептолог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Желудкова Ольга Григорьевна** — доктор медицинских наук, профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».
- **Захарьян Екатерина Анатольевна** — кандидат медицинских наук, врач-травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России.
- **Карандашева Кристина Олеговна** — научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». Провела ретроспективный анализ данных NGS более чем у 1800 пациентов с нейрофиброматозом I и II типов; разработала алгоритм анализа данных NGS, позволяющий увеличить эффективность поиска соматических мутаций; повысила уровень выявляемости мутаций у пациентов с мозаичными формами нейрофиброматозов.
- **Мазеркина Надежда Александровна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; член Российской ассоциации эндокринологов, ESE (Европейское общество эндокринологов), ENEA (Европейская нейроэндокринологическая ассоциация).
- **Мареева Юлия Михайловна** — кандидат медицинских наук, врач-детский онколог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», участник научно-исследовательского проекта «Наследственные опухолевые синдромы у детей: диагностика, междисциплинарное консультирование и психологическое сопровождение».
- **Мордовцева Вероника Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», член Экспертного совета ООО «Лаборатория Гемотест», почетный член Французского научного общества дерматологов и венерологов.

- **Наумова Александра Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», врач 1-й квалификационной категории, член Ассоциации онкологов России, Национального общества детских гематологов и онкологов, Российского общества клинической онкологии, ESMO (Европейское общество медицинской онкологии).
- **Стрельников Владимир Викторович** — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», профессор кафедры общей и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- **Хестанов Денис Борисович** — кандидат медицинских наук, врач-детский хирург, старший научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- **Чистопрудова Анна Игоревна** — учредитель и директор Межрегиональной общественной организации содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17».

### Характеристика плексиформных нейрофибром

Плексиформная нейрофиброма (ПНФ) — доброкачественная опухоль периферической нервной системы. 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 [1, 2].

Для данных опухолей характерна манифестация в раннем возрасте: в ряде случаев новообразования присутствуют с рождения [3].

ПНФ могут иметь любую локализацию, за исключением головного и спинного мозга. При интракраниальной локализации, а также при локализации в грудной или брюшной полости опухоль часто не удается выявить при клиническом осмотре и необходимо проведение инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) [4].

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 ПНФ приводят к развитию сильного болевого синдрома, ограничению подвижности, потере зрения и слуха. Также данные опухоли могут оказывать компрессионное воздействие на близлежащие органы, нарушая их нормальную функцию [5–7].

Большинство ПНФ являются доброкачественными, однако данные новообразования имеют потенциал к трансформации в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН). Как правило, процесс трансформации происходит в небольшой части ПНФ и диагностируется поздно. Ассоциированные с нейрофиброматозом I типа (NF1) ЗООПН характеризуются плохим прогнозом выживаемости, как вследствие недостатка эффективных методов лечения злокачественной саркомы мягких тканей в целом, так и по причине поздней диагностики [8, 9].

Так как ПНФ являются патогномичным признаком NF1 — заболевания, входящего в группу нейрофиброматозов, лечение данных опухолей необходимо рассматривать в рамках комплексного подхода терапии этого заболевания.

### Общая характеристика нейрофиброматозов

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 3 нозологии, имеющие различную генетическую природу: NF1, нейрофиброматоз II типа (NF2) и шванноматоз. Несмотря на частично пересекающийся фенотип пациентов, заболевания различны по спектру клинических проявлений, возрасту манифестации, тяжести течения и прогнозу качества жизни [10].

NF1 (OMIM #162200) — одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний человека, характеризуется наличием гиперпигментированных пятен на коже и развитием множественных кожных и подкожных нейрофибром, несколько реже у пациентов наблюдаются ПНФ, глиомы зрительных нервов, аномалии костной системы, гамартомы радужной оболочки глаза, веснушчатость в подмышечной и паховой областях, задержки психоречевого и психомоторного развития. Как правило, заболевание манифестирует в раннем возрасте и прогрессирует в процессе жизни. NF1 ассоциирован с мутациями в гене *NF1* [3, 10, 11].

Также NF1 является частью микроделеционного синдрома 17q11.2 (OMIM #613675). Данный синдром вызван типовой делецией, захватывающей 1.4 Мб геномной ДНК, в которую наряду с другими генами попадает ген *NF1*. Для пациентов с микроделеционным синдромом 17q11.2 характерен более тяжелый фенотип, чаще ассоциированный с развитием ПНФ [12].

Патогномичным признаком NF2 (OMIM #101000) является развитие двусторонних вестибулярных шванном. Также у пациентов наблюдаются другие опухоли периферической (шванномы, нейрофибромы) и центральной (менингиомы, глиомы, глиобластомы) нервных систем. В отличие от NF1 манифестирует в зрелом возрасте. Этиологическим фактором развития NF2 являются мутации в гене *NF2* [10, 13].

Шванноматоз — наиболее редкое заболевание из группы нейрофиброматозов, характеризуется поздней манифестацией и развитием множественных

шванном по ходу периферических нервов. Клинически отличается от NF2 отсутствием вестибулярных шванном. Генетически выделяют 2 типа шванноматоза: SWNTS1, ассоциированный с мутациями в гене *SMARCB1* (OMIM #162091), и SWNTS2, ассоциированный с мутациями в гене *LZTR1* (OMIM #615670). Примечательно, что у пациентов с мутацией в гене *LZTR1* отмечается более выраженный болевой синдром [10, 14].

### Эпидемиология и этиопатогенез нейрофиброматоза I типа

NF1 (болезнь фон Реклингхаузена) встречается в популяции с частотой 1 на 3000 новорожденных, являясь одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом. Подобно другим нейрофиброматозам, данное заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью [3, 10].

Этиологическим фактором развития NF1 является повреждение гена *NF1*, приводящее к снижению или утрате функции экспрессируемого онкосупрессорного белка нейрофибромина. Ген *NF1* картирован на 17-й хромосоме (17q11.2), содержит 60 экзонов и имеет протяженность 350 тыс. нуклеотидов, из которых 8454 являются кодирующими. Основная изоформа включает 57 экзонов и имеет длину 2818 аминокислотных остатков [15, 16].

Ген *NF1* экспрессируется во всех тканях организма, однако наибольший уровень экспрессии отмечен в клетках нервной системы (нейронах, немиелинизирующих шванновских клетках, олигодендроцитах), а также в клетках мозгового вещества надпочечников, лейкоцитах и семенниках [17].

В структуре нейрофибромина выделяют несколько доменов: N-концевой цистеин/серин-богатый домен (CSRД), GAP-ассоциированный домен (GRD), в состав которого входит тубулин-связывающий домен (TBD), домен фосфолипид-белкового взаимодействия (SecPH) и C-концевой домен (CTD) [17].

В цитоплазме нейрофибромин взаимодействует с элементами цитоскелета, локализуется в митотическом веретене во время митоза посредством взаимодействия с  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулином, колокализуется с центросомой как во время митоза, так и в интерфазе посредством взаимодействия с  $\gamma$ -тубулином, в развивающихся нейронах колокализуется с F-актином, ассоциирует с промежуточными филаментами в дифференцирующихся кератиноцитах. Доказано присутствие нейрофибромина в ядрах шванновских клеток. В примембранной локализации нейрофибромин взаимодействует с белками Cav-1 и Spred-1; мутации в последнем ассоциированы с синдромом Легиуса [18, 19].

Основными функциями нейрофибромина являются активация Ras-GAP, подавляющая активность сигнального пути Ras, cAMP-регуляция, регулирова-

ние уровня дофамина, регуляция сигнального пути mTOR, контроль организации актинового цитоскелета, зависимый от микротрубочек транспорт в меланоцитах, нейронах и шванновских клетках, регуляция перехода от метафазы к анафазе в клеточном цикле. Нейрофибромин обладает онкосупрессорной активностью, являясь негативным регулятором Ras-опосредованного сигналинга в каскаде Ras-MAPK [17, 20].

Биаллельная потеря экспрессии *NF1* приводит к перманентной активации Ras-зависимых сигнальных путей, способствуя туморогенезу [3, 17, 20].

### Клинические проявления нейрофиброматоза I типа

Определяющим клиническим признаком NF1 является нейрофиброма — доброкачественная опухоль оболочек периферических нервов. К другим клиническим признакам, также характерным для данного заболевания, относят гиперпигментированные пятна на коже, глиомы зрительного пути, дисплазию костной ткани. Фенотип сильно варьирует от пациента к пациенту, отличаясь как набором клинических проявлений, так и степенью их выраженности [3, 21].

NF1 является постепенно прогрессирующим заболеванием. Несмотря на то, что возраст проявления клинических признаков также варьирует между индивидуумами, выделяют клинические признаки, для которых характерна более ранняя манифестация [3, 22].

К наиболее ранним клиническим проявлениям NF1 относят гиперпигментированные пятна на коже цвета «кофе с молоком», ПНФ, тибальную и орбитальную дисплазии и псевдоартроз. Данные клинические проявления возникают в младенчестве или являются врожденными [3, 23–25].

В раннем детстве отмечают появление глиомы зрительного пути, задержку психомоторного и психоречевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра [3, 26, 27].

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, гамартомы радужной оболочки глаза, также известные как узелки Лиша. В данной возрастной группе отмечен риск формирования глиомы ствола головного мозга [3, 28, 29].

У взрослых пациентов прогрессия заболевания ассоциирована с появлением новых нейрофибром. У пациентов с ПНФ существует риск их трансформации в ЗООПН. У пациентов с NF1 повышен риск развития рака молочной железы и глиом высокой степени злокачественности при худшем прогнозе выживаемости [3, 8, 9, 30, 31].



### Диагностика нейрофиброматоза I типа

Клинический диагноз NF1 выставляется на основании фенотипа пациента. В России и за ее пределами для постановки диагноза используются клинические критерии, выработанные Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) в 1987 г. [32]. Согласно им, для выставления диагноза NF1 необходимо наличие у больного сочетания 2 и более симптомов:

1. Шесть гиперпигментных пятен на коже по типу «кофе с молоком» и более диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном.
2. Две обычные нейрофибромы и более или одна ПНФ.
3. Веснушчатость в подмышечной и/или паховой области.
4. Глиома зрительных нервов.
5. Две гамартозы радужной оболочки глаза и более.
6. Костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, приводящее к формированию ложных суставов и дисплазии крыльев клиновидной кости).
7. Наличие NF1 у ближайших родственников.

В связи с тем, что NF1 является заболеванием, прогрессирующим с возрастом, у пациентов детской возрастной группы фенотип на момент осмотра может еще не сформироваться. Часто единственным клиническим признаком заболевания у детей и младенцев являются единичные гиперпигментированные пятна на коже. В таких случаях пациентам рекомендована молекулярно-генетическая диагностика (МГД), позволяющая подтвердить или опровергнуть предполагаемый клинический диагноз [3].

МГД NF1 направлена на поиск патогенной мутации в гене *NF1*. Так как спектр патогенных мутаций при NF1 представлен не только точковыми мутациями (SNV), но и изменениями копийности участков ДНК (CNV), протокол МГД должен включать методы, позволяющие детектировать мутации различного размера. Для поиска точковых мутаций используются высокопроизводительное параллельное секвенирование (NGS) и секвенирование по Сэнгеру. Для поиска протяженных делеций и инсерций — мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов (MLPA), хромосомный микроматричный анализ (ХМА), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). В случае сложных сбалансированных перестроек необходимо проведение полногеномного секвенирования. Для поиска патогенных мутаций, лежащих вне кодирующих областей, рекомендована РНК-диагностика [33–36].

Задача МГД осложняется соматическим мозаицизмом. При наличии данных за соматический мозаицизм необходим тщательный выбор исследуемой ткани пациента и предпочтение лабораторных методов, обладающих высокой чувствительностью [37, 38].

### Ведение пациентов и контроль осложнений

Пациентам с NF1 необходим регулярный клинический осмотр как врачами общей практики, так и узкими специалистами. Так как заболевание является мультисистемным, больному показаны консультации невролога, дерматолога, офтальмолога, эндокринолога, ортопеда, стоматолога, онколога [3, 39, 40].

Так как эффективное системное лечение NF1 отсутствует, в настоящий момент терапия сводится к симптоматической коррекции осложнений [41–43].

При наличии у больного ПНФ, а также симптоматических кожных и подкожных нейрофибром и выраженных скелетных деформаций необходима консультация хирурга. С учетом разнообразия опухолевой локализации к хирургическому лечению могут быть привлечены общие хирурги, хирурги-ортопеды, пластические хирурги, нейрохирурги. Однако текущей стратегией клинического лечения ПНФ является наблюдение. Хотя большинство ПНФ остаются стабильными на протяжении жизни пациента, данный вид опухолей имеет потенциал к озлокачествлению. Боль, развитие неврологической симптоматики или стремительное увеличение в размерах могут сигнализировать о трансформации в ЗООПН [3, 8, 41, 42, 44, 45].

При структурном обезображивании, боли, сдавлении дыхательных путей, компрессии ствола мозга и потере неврологической функции опухоль признается симптоматической и пациенту рекомендуется хирургическое лечение. Однако так как ПНФ растут вдоль нервных стволов, полное 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. В ряде случаев пациентов подвергают дополнительным операциям в связи с тенденцией ПНФ к повторному росту, однако эти вмешательства увеличивают риск необратимого повреждения нервов [46–49].

У части пациентов детского возраста наблюдается задержка психоречевого и/или психомоторного развития, когнитивный дефицит различной степени выраженности, а также аномалии социального поведения. Данные осложнения диагностируются и корректируются с привлечением профильных специалистов — психиатров и/или психотерапевтов [26, 27, 50].

Так как NF1 негативно сказывается на качестве жизни и предрасполагает к переживаниям, связанным с критическим восприятием собственной внешности, больным рекомендовано посещение психолога [51].

### Таргетная терапия плексиформных нейрофибром с использованием препарата селуметиниб

Единственной существующей на настоящий момент опцией таргетной терапии ПНФ является препарат селуметиниб (МНН: селуметиниб) [52].

Данный лекарственный препарат в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации (РФ).

Досье на регистрацию препарата подано, ожидаемый срок получения регистрационного удостоверения – 2-е полугодие 2021 г. Селуметиниб зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 2 лет до 18 лет с NF1 с неоперабельными ПНФ на территории США 10.04.2020 [53].

Селуметиниб – это пероральный мощный селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов (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 [54].

Препарат показал высокую эффективность в регистрационном клиническом исследовании SPRINT (NCT01362803), где применялся у детей в возрасте от 2 до 18 лет с NF1 и неоперабельными ПНФ [55]. Частота объективного ответа на терапию составила 74 % ( $n = 37/50$ ; 95 % доверительный интервал (ДИ) 60–85 % (подтвержденный частичный ответ – у 70 % ( $n = 35/50$ )). У 56 % участников ( $n = 28/50$ ) ответ продолжался около года. Медиана максимального изменения объема «референсной» нейрофибромы составила –27,9 % (диапазон от –55,1 до +2,2). Медиана интервала до первоначального ответа составила 8 мес (8 циклов терапии, диапазон 4–20), а медиана интервала до наилучшего ответа – 16 мес (16 циклов, диапазон 4–36). Медиана длительности ответа на терапию и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) еще не достигнуты, ВБП через 3 года с начала лечения составила 84 % в группе селуметиниба. На момент среза данных (29 марта 2019 г.) 23 (46 %) пациента имели частичный ответ, 6 (12 %) – стабилизацию заболевания. Также отмечалось выраженное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни. После 12 мес лечения селуметинибом наблюдалось существенное снижение интенсивности боли в опухоли, о которой сообщали дети (среднее изменение по шкале NRS-11 составило –2,14 балла; 95 % ДИ – от –3,14 до –1,14). Из 19 пациентов с исходной оценкой NRS-11 более 0 (целевая опухоль, выбранная врачом) у 14 (74 %) наблюдалось снижение оценки как минимум на 2 балла, что считается клинически значимым улучшением. О клинически значимом уменьшении болевого влияния сообщили 38 % детей и 50 % родителей (0,53 балла и 0,81 балла соответственно). Через 12 мес лечения селуметинибом как сами пациенты, так и их родители отмечали снижение влияния боли на активность относительно исходного уровня (–0,62 балла (95 % ДИ от –1,02 до –0,21) и –0,81 балла (95 % ДИ от –1,32 до –0,31) соот-

ветственно). При этом снижение влияния боли на активность отмечалось уже через 4 мес после начала лечения. Через 12 мес терапии средняя сила мышц относительно исходного уровня увеличилась у 14 из 18 пациентов, подлежащих оценке (78 %, +4,8 % (95 % ДИ от 1,1 до 11,1)). При этом у 10 (56 %) из 18 больных наблюдалось клинически значимое увеличение силы мышц. Через 12 мес лечения 48 % детей и 58 % родителей отметили клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

Монотерапия селуметинибом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> 2 р/сут в целом связана с предсказуемым и управляемым профилем безопасности у детей с ПНФ при NF1. Наиболее частыми токсическими эффектами III степени тяжести и более были желудочно-кишечные расстройства (20 % – тошнота (2 %), рвота (4 %) и диарея (14 %)), кожные явления (20 % – акнеподобный дерматит (6 %), сухость кожи (2 %) и макулопапулезный дерматит (2 %) и др.), метаболические нарушения (10 %), гематологические (4 %) и бессимптомное повышение уровня креатининфосфокиназы (по 2 % III и IV степени тяжести)). У пациентов в исследовании II фазы зарегистрировано небольшое количество токсических эффектов со стороны глаз, при этом все они были низкой степени и обратимыми (нечеткость зрения, сухость глаз и др. (каждое нежелательное явление у 2 больных), боли, светобоязнь и слезотечение (каждое нежелательное явление у 1 пациента). Ни у кого не было выявлено серозной отслойки сетчатки или других угрожающих зрению глазных эффектов. Обратимое снижение фракции выброса левого желудочка (более 10 % относительно исходного уровня) во время лечения селуметинибом наблюдалось у 1 пациента (на 5-м цикле). После отмены препарата, нормализации состояния (в течение 3 мес) и возобновления приема селуметиниба в сниженной дозе данный инцидент не повторялся. Снижение дозировки препарата потребовалось 14 (28 %) пациентам вследствие развития нежелательных явлений. Однако полная отмена терапии понадобилась только 5 (10 %) больным (диарея, увеличение массы тела и паронихия (III степень), язва кожи и повышение креатинкиназы (IV степень) [55, 56].

В настоящее время на территории РФ открыта персонализированная программа раннего доступа для незарегистрированных препаратов по селуметинибу. Исходя из данных о рождаемости в России [57], каждый год на свет появляется около 530 детей с NF1, из которых у 130 может быть ПНФ (согласно международной статистике по встречаемости ПНФ у пациентов с NF1 [58]), при этом в 90 % случаев опухоль является неоперабельной [46]. Таким образом, в начале терапии селуметинибом ежегодно будут нуждаться около 100–110 новых пациентов педиатрического возраста.

Можно констатировать, что в настоящее время в РФ остаются нерешенными проблемы с диагностикой (в меньшей степени) и терапией пациентов

с NF1. К ним относятся: отсутствие регистра пациентов с нейрофиброматозом (в том числе с NF1 и ПНФ в частности), отсутствие маршрутизации больных, отсутствие согласованных действий между представителями медицинских специалистов различного профиля, проблемы осведомленности пациентов и их родителей по поводу необходимости и доступности молекулярно-генетического тестирования, проблемы с комплексной медицинской помощью пациентам с NF1, низкая осведомленность о возможностях патогенетической терапии больных с ПНФ, высокие риски хирургического лечения и невозможность радикального удаления ПНФ, высокая вероятность рецидива заболевания после хирургического лечения, отсутствие (до недавнего времени) на территории РФ эффективной системной терапии пациентов с ПНФ, отсутствие клинических рекомендаций по диагностике и лечению нейрофиброматоза (в том числе NF1 и ПНФ в частности), а также последующей реабилитации таких пациентов. На протяжении многих лет отсутствовали инновационные предложения эффективных лечебных воздействий, способных кардинально изменить течение болезни.

## Предложения, выносимые на утверждение

### 1. МГД

Задачами МГД являются дифференциальная диагностика NF1 и вопросы планирования семьи.

При нечеткой клинической картине проведение МГД необходимо для постановки точного клинического диагноза. В группе пациентов раннего детского возраста дифференциальная диагностика производится с другими синдромами, при которых наблюдаются гиперпигментированные пятна на коже и аномалии костной ткани. В более взрослой возрастной группе дифференциальная диагностика производится с заболеваниями, для которых характерны подкожные новообразования, в том числе с другими нейрофиброматозами.

Лабораторные методы, используемые для МГД, должны охватывать полный спектр возможных мутационных событий (точковые мутации, изменение копийности участков ДНК), а также обладать высокой чувствительностью, позволяющей детектировать как герминативные мутации, так и мозаичные. Так как соматический мозаицизм является частым событием при NF1, необходимо рассматривать возможность использования в качестве материала для диагностики не только крови, но и биоптатов других тканей пациента.

1.1. Необходимо утвердить алгоритм ДНК-диагностики для пациентов с NF1.

### 2. Маршрутизация пациентов

NF1 — мультисистемное заболевание, требующее участия специалистов различного медицинского профиля.

На этапах диагностики и планирования семьи пациентам с NF1 необходима консультация генетика

и проведение МГД. Пациентам также показаны регулярные осмотры дерматолога, невролога, офтальмолога, кардиолога, эндокринолога, ортопеда, онколога для своевременного выявления и курации клинических проявлений заболевания. В тех случаях, когда больному показано хирургическое вмешательство, необходимо участие хирурга, нейрохирурга, травматолога-ортопеда, пластического хирурга. В ряде случаев пациентам необходима помощь психолога, психиатра или психотерапевта.

В настоящий момент отсутствует федеральный регистр пациентов с NF1 и само понятие маршрутизации больных NF1, что препятствует получению пациентами полного спектра рекомендованных медицинских услуг. Критичной представляется ситуация в регионах, где у пациентов отсутствует доступ к специалистам необходимого профиля.

2.1. В регионах РФ необходимо сформировать мультидисциплинарные команды специалистов, деятельность которых будет направлена на ведение пациентов с NF1. Состав данных команд должен включать специалистов, обеспечивающих своевременную диагностику заболевания, наблюдение больных, курацию осложнений, психологическую поддержку (генетик, генетик лабораторный, невролог, дерматолог, офтальмолог, эндокринолог, ортопед, кардиолог, стоматолог, нейрохирург, общий хирург, пластический хирург и психотерапевт).

2.2. Необходимо создать полноценный медицинский регистр пациентов.

### 3. Доступность специфической таргетной терапии

В настоящий момент доступен препарат, предназначенный для подавления роста и прогрессии ПНФ — селуметиниб. Несмотря на то, что ПНФ являются патогномичным признаком NF1, возникает потребность в формировании критериев для назначения терапии данным препаратом.

3.1. Необходимо выработать рекомендации для назначения препарата селуметиниб пациентам с NF1.

3.2. Селуметиниб должен быть рассмотрен для включения в регистрационные льготные списки Минздрава России (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, 14 высокочувствительных нозологий).

3.3. Селуметиниб должен быть рассмотрен для включения в список орфанных препаратов, закупаемых фондом «Круг добра».

### 4. Клинические рекомендации

Вышеизложенные факты однозначно указывают на необходимость создания клинических рекомендаций по лечению пациентов с NF1, содержащих необходимый список диагностических процедур, схему маршрутизации больных, четкие инструкции по терапии тяжелых проявлений и угрожающих жизни состояний.

4.1. Необходимо разработать клинические рекомендации по диагностике, маршрутизации и лечению пациентов с NF1. Данные рекомендации



должны учитывать необходимость дифференцированного подхода к терапии NF1 и содержать четкие обоснования к проведению того или иного метода лечения.

4.2. Данные клинические рекомендации предлагается сформировать в тесном взаимодействии с мульт

УТВЕРЖДАЮ

тидисциплинарной командой специалистов, занимающихся диагностикой, наблюдением и лечением пациентов с нейрофиброматозами, с привлечением Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ) в качестве организации, выполняющей интегрирующую функцию.

Председатели Экспертного совета

чл.-к. РАН Куцев Сергей Иванович

чл.-к. РАН Масчан Алексей Александрович

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальный институт рака: плексиформная нейрофиброма – доброкачественная опухоль периферической нервной системы. [Электронный ресурс]: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/plexiform-neurofibroma> (дата обращения 11.05.2021). [National cancer institute: plexiform neurofibroma – benign tumor of the peripheral nervous system. [Electronic resource]: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/plexiform-neurofibroma> (appeal date 11.05.2021).
2. Korf B.R. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet* 1999;89(1):31–7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<31::aid-ajmg7>3.0.co;2-w.
3. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
4. Mautner V.F., Hartmann M., Kluwe L., Friedrich R.E., Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2006;48(3):160–5. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4.
5. Tchernev G., Chokoeva A.A., Patterson J.W., Bakardzhiev I., Wollina U., Tana C. Plexiform neurofibroma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2663. doi: 10.1097/MD.0000000000002663.
6. Staser K., Yang F.-C., Clapp D.W. Pathogenesis of plexiform neurofibroma: tumor-stromal/hematopoietic interactions in tumor progression. *Annu Rev Pathol* 2012;7:469–95. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132441.
7. Zwane N.P., Noffke C.E.E., Raubenheimer E.J. Solitary oral plexiform neurofibroma: review of literature and report of a case. *Oral Oncol* 2011;47(6):449–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.005.
8. Коновалов Н.А., Королишин В.А., Асютин Д.С., Тимонин С.Ю., Шульц М.А., Соленкова А.В., Закиров Б.А., Батыров А.А. Лечение злокачественных опухолей оболочек периферических нервов: случаи из практики и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2019;83(3):64–72. doi: 10.17116/neiro20198303164. [Konovalov N.A., Korolishin V.A., Asyutin D.S., Timonin S.Yu., Shults M.A., Solenkova A.V., Zakirov B.A., Batyrov A.A. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors: case reports and a literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(3):64–72. (In Russ.)].
9. de 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.
10. Farschtschi S., Mautner V.-F., McLean A.C.L., Schulz A., Friedrich R.E., Rosahl S.K. The neurofibromatosis. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(20):354–60. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354.
11. Cimino P.J., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2018;148:799–811. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
12. Laffargue F., Bourthoumieu S., Llanas B., Baudouin V., Lahoche A., Morin D., Bessenay L., De Parscau L., Cloarec S., Delrue M.-A., Taupiac E., Dizier E., Laroche C., Bahans C., Yardin C., Lacombe D., Guignonis V. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome. *Arch Dis Child* 2015;100(3):259–64. doi: 10.1136/archdischild-2014-306810.
13. Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neurol* 2015;132:87–96. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6.
14. Evans D.G., Bowers N.L., Tobi S., Hartley C., Wallace A.J., King A.T., Lloyd S.K.W., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Pathmanaban O.N., Freeman S.R., Ealing J., Kellett M., Laitt R., Thomas O., Halliday D., Ferner R., Taylor A., Duff C., Harkness E.F., Smith M.J. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(11):1215–9. doi: 10.1136/jnnp-2018-318538.
15. GeneCards®: База данных генов человека: Этот генный продукт (NF1), по-видимому, действует как негативный регулятор пути передачи сигнала ras. Мутации в этом гене связаны с нейрофиброматозом 1 типа [Электронный ресурс]: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NF1> (дата обращения 11.05.2021). [GeneCards®: The Human Gene Database: This gene (NF1) product appears to function as a negative regulator of the ras signal transduction pathway. Mutations in this gene have been linked to neurofibromatosis type 1. [Electronic resource]: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NF1> (appeal date 11.05.2021).
16. UniProtKB - P21359 (NF1\_HUMAN): Белок: нейрофибромин, Ген: NF1 [Электронный ресурс]: <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359> (дата обращения 11.05.2021). [UniProtKB - P21359 (NF1\_HUMAN): Protein: Neurofibromin, Gene: NF1. [Electronic resource]: <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359> (appeal date 11.05.2021).
17. Bergoug M., Doudeau M., Godin F., Mosrin C., Vallée B., Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells* 2020;9(11):2365. doi: 10.3390/cells9112365.
18. Koliou X., Fedonidis C., Kalpachidou T., Mangoura D. Nuclear import mechanism of neurofibromin for localization on the spindle and function in chromosome congression. *J Neurochem* 2016;136(1):78–91. doi: 10.1111/jnc.13401.
19. Lim J., Yusoff P., Wong E.S.M., Chandramouli S., Lao D.-H., Fong C.W., Guy G.R. The cysteine-rich sprouty translocation domain targets mitogen-activated protein kinase inhibitory proteins to phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in plasma membranes. *Mol Cell Biol* 2002;22(22):7953–66. doi: 10.1128/MCB.22.22.7953-7966.2002.
20. Anastasaki C., Woo A.S., Messiaen L.M., Gutmann D.H. Elucidating the impact of neurofibromatosis-1 germline mutations on neurofibromin function and dopamine-based learning. *Hum Mol Genet* 2015;24(12):3518–28. doi: 10.1093/hmg/ddv103.
21. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(1):62–72. doi: 10.22608/APO.2018182.
22. Ly K.I., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103(6):1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.

23. Reynolds R.M., Browning G.G.P., Nawroz I., Campbell I.W. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361(9368):1552–4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13166-2.
24. 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.
25. Eleftheriou F., Kolanczyk M., Schindeler A., Viskochil D.H., Hock J.M., Schorry E.K., Crawford A.H., Friedman J.M., Little D., Peltonen J., Carey J.C., Feldman D., Yu X., Armstrong L., Birch P., Kendler D.L., Mundlos S., Yang F.-C., Agiostratidou G., Hunter-Schaedle K., Stevenson D.A. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A(10):2327–38. doi: 10.1002/ajmg.a.33045.
26. Dalla Via P., Opocher E., Pinello M.L., Calderone M., Viscardi E., Clementi M., Battistella P.A., Laverda A.M., Da Dalt L., Perilongo G. Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. *Neuro Oncol* 2007;9(4):430–7. doi: 10.1215/15228517-2007-031.
27. Lidzba K., Granstrom S., Lindenau J., Mautner V.-F. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):892–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04377.x.
28. Bosch M.M., Boltshauser E., Harpes P., Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1068–77. doi: 10.1016/j.ajo.2005.12.042.
29. Mahdi J., Shah A.C., Sato A., Morris S.M., McKinsty R.C., Listernick R., Packer R.J., Fisher M.J., Gutmann D.H. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2017;88(16):1584–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003881.
30. Uusitalo E., Kallionpää R.A., Kurki S., Rantanen M., Pitkaniemi J., Kronqvist P., Härkönen P., Huovinen R., Carpen O., Pöyhönen M., Peltonen S., Peltonen J. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017;116(2):211–7. doi: 10.1038/bjc.2016.403.
31. Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.-J., Bhalla A.D., Yi M., Keung E.Z., Scally C.P., Feig B.W., Hunt K.K., Roland C.L., Guadagnolo A., Bishop A.J., Lazar A.J., Slopis J.M., McCutcheon I.E., Torres K.E. 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* 2021;4(3):e210945. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
32. Министерство здравоохранения и социальных служб США (Национальный институт здоровья): Диагностические критерии NF1 [Электронный ресурс]: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm> (дата обращения 11.05.2021). [United States Department of Health and Human Services (The National Institute of Health): The diagnostic criteria for NF-1. [Electronic resource]: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm> (appeal date 11.05.2021).
33. Cali F., Chiavetta V., Ruggeri G., Piccione M., Selicorni A., Palazzo D., Bonsignore M., Cereda A., Elia M., Failla P., Figura M.G., Fiumara A., Maitz S., Mandarà G.M.L., Mattina T., Ragalmuto A., Romano C., Ruggieri M., Salluzzo R., Saporoso A., Schepis C., Sorge G., Spanò M., Tortorella G., Romano V. Mutation spectrum of *NF1* gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1 using Ion Torrent PGM™ platform. *Eur J Med Genet* 2017;60(2):93–9. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.11.001.
34. Ledbetter D.H., Rich D.C., O'Connell P., Leppert M., Carey J.C. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989;44(1):20–4. PMID: 2491776.
35. Wimmer K., Yao S., Claes K., Kehrer-Sawatzki H., Tinschert S., De Raedt T., Legius E., Callens T., Beiglbock H., Maertens O., Messiaen L. Spectrum of single- and multiexon *NF1* copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(3):265–76. doi: 10.1002/gcc.20289.
36. Koster R., Brandão R.D., Tserpelis D., van Roozendaal C.E.P., van Oosterhoud C.N., Claes K.B.M., Paulussen A.D.C., Sinnema M., Vreeburg M., van der Schoot V., Stumpel C.T.R.M., Broen M.P.G., Spruijt L., Jongmans M.C.J., Lesnik Oberstein S.A.J., Plomp A.S., Misra-Isrie M., Duijkers F.A., Louwers M.J., Szklarczyk R., Derks K.W.J., Brunner H.G., van den Wijngaard A., van Geel M., Blok M.J. Pathogenic Neurofibromatosis type 1 (NF1) RNA-splicing resolved by targeted RNAseq. *MedRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.04.22.21252609.
37. Tinschert S., Naumann I., Stegmann E., Buske A., Kaufmann D., Thiel G., Jenne D.E. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8(6):455–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200493.
38. Карандашева К.О., Пашченко М.С., Дёмина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. *Медицинская генетика* 2019;18(5):28–36. [Karandasheva K.O., Pashchenko M.S., Demina N.A., Akimova I.A., Makienko O.N., Petuhova M.S., Bessonova L.A., Anisimova I.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V., Kuznetsova E.B. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2019;18(5):28–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.28-36>
39. Korf B.R., Lobbous M., Metrock L.K. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (2017). UpToDate: Лица с NF1 должны находиться под наблюдением многопрофильной группы преданных своему делу специалистов на протяжении всей их жизни. [Электронный ресурс]: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis> (дата обращения 11.05.2021). [UpToDate: Persons with NF1 should be cared for by a multidisciplinary team of dedicated specialists throughout their lifetime. [Electronic resource]: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis> (appeal date 11.05.2021)].
40. Tongsgard J.H. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(1):2–7. doi: 10.1016/j.spen.2006.01.005.
41. Halmaj V., Domán I., de Jonge T., Illés T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002;97(3 Suppl):310–6. doi: 10.3171/spi.2002.97.3.0310.
42. Barba C., Jacques T., Kahane P., Polster T., Isnard J., Leijten F.S.S., Ozkara C., Tassi L., Giordano F., Castagna M., John A., Öz B., Salon C., Streichenberger N., Cross J.H., Guerrini R. Epilepsy surgery in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res* 2013;105(3):384–95. doi: 10.1016/j.eplesysres.2013.02.021.
43. Miller D.T., Freedenberg D., Schorry E., Ullrich N.J., Viskochil D., Korf B.R., COUNCIL ON GENETICS; AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019;143(5):e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660.
44. Nelson C.N., Dombi E., Rosenblum J.S., Miettinen M.M., Lehty T.J., Whitcomb P.O., Hayes C., Scott G., Benzo S., Widemann B.C., Chittiboina P. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2019;1:11. doi: 10.3171/2019.7.JNS191353.
45. Chamseddin B.H., Hernandez L.N., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight* 2019;5(11):e128881. doi: 10.1172/jci.insight.128881.
46. 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.
47. Lantieri L., Meningaud J.-P., Grimbirt P., Bellivier F., Lefaucœur J.-P., Ortonne N., Benjoar M.-D., Lang P., Wolkenstein P. 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* 2008;372(9639):639–45. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61277-5.
48. Wise J.B., Patel S.G., Shah J.P. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1. *Head Neck* 2002;24(2):207–11. doi: 10.1002/hed.10001.



49. Ross A.L., Panthaki Z., Levi A.D. Surgical management of a giant plexiform neurofibroma of the lower extremity. *World Neurosurg* 2011;75(5–6):754–7. doi: 10.1016/j.wneu.2010.09.030.
  50. Graf A., Landolt M.A., Mori A.C., Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2006;149(3):348–53. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.025.
  51. Granström S., Langenbruch A., Augustin M., Mautner V.-F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology* 2012;224(2):160–7. doi: 10.1159/000337548.
  52. Casey D., Demko S., Sinha A., Mishra-Kalyani P.S., Shen Y.-L., Khasar S., Goheer M.A., Helms W.S., Pan L., Xu Y., Fan J., Leong R., Liu J., Yang Y., Windsor K., Ou M., Stephens O., Oh B., Reaman G.H., Nair A., Shord S.S., Bhatnagar V., Daniels S.R., Sickafuse S., Goldberg K.B., Theoret M.R., Pazdur R., Singh H. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res* 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-5032.
  53. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA одобрило первую терапию для детей с изнуряющим и обезображивающим редким заболеванием): Сегодня Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило препарат Коселуго (селуметиниб) для лечения педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (NF1). [Электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (дата обращения 11.05.2021). [U.S. Food and Drug Administration (FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease): Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Koselugo (selumetinib) for the treatment of pediatric patients, 2 years of age and older, with neurofibromatosis type 1 (NF1) [Electronic resource]: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (appeal date 11.05.2021).
  54. Национальная медицинская библиотека (Национальный центр биотехнологической информации): Селуметиниб является АТФ-независимым ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы-киназы (MEK или MAPK/ERK-киназа) 1 и 2. MEK 1 [Электронный ресурс]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selumetinib> (дата обращения 11.05.2021) [National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information): Selumetinib is an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK or MAPK/ERK kinase) 1 and 2. MEK 1 and 2 [Electronic resource]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selumetinib> (appeal date 11.05.2021).
  55. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A.R., 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.
  56. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A.R., 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;375(26):2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
- Обзор мирового населения: Коэффициент рождаемости – это количество живорождений на 1000 человек населения за год или определенный период времени. [Электронный ресурс]: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/birth-rate-by-country> (дата обращения 11.05.2021). [U.S. Food and Drug Administration (FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease): The birth rate is the number of live births per 1,000 in a population in a year or a specific period of time. The birth rate varies drastically by country. [Electronic resource]: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/birth-rate-by-country> (appeal date 11.05.2021).
57. Friedrich R.E., Schmelzle R., Hartmann M., Fünsterer C., Mautner V.-F. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):6. doi: 10.1186/1477-7819-3-6.

Статья поступила в редакцию: 14.05.2021. Принята в печать: 28.05.2021.

Article was received by the editorial staff: 14.05.2021. Accepted for publication: 28.05.2021.