



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

# Современное состояние проблемы нейрофиброматозов. Личностные особенности пациентов

А.Г. Пашинян, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Р.А. Субботина, к.п.н.<sup>1</sup>, Д.Г. Джаваева, к.м.н.<sup>2</sup>,  
А.Б. Яковлев, к.м.н.<sup>3</sup>, А.Е. Павликов<sup>1</sup>, А.Р. Садыкова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Альбина Гургеновна Пашинян, stsoagp4@gmail.com

Для цитирования: Пашинян А.Г., Субботина Р.А., Джаваева Д.Г. и др. Современное состояние проблемы нейрофиброматозов. Личностные особенности пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (1): 56–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-1-56-61

*Нейрофиброматоз – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью, но вариабельной экспрессивностью, с характерными пороками эмбрионального развития структур эктодермального и мезодермального происхождения с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Нейрофиброматоз первого типа (NF1) связан с мутациями зародышевой линии в гене-супрессоре с локализацией на хромосоме 17 в локусе q11.2, с частотой спонтанных мутаций во всем геноме человека – одна на 10 000 гамет. Не выявлена зависимость частоты встречаемости нейрофиброматоза от этнических, расовых и половых особенностей. В соответствии с рекомендациями МСЕН (Международного комитета экспертов по нейрофиброматозу, 1987, 2021 г.) симптомокомплекс включает следующие проявления: кожные (пятна цвета «кофе с молоком» (café'-au-lait), ювенильные ксантогранулемы), опухолевые (нейрофибромы, глиомы), неврологические, когнитивные, кардиоваскулярные, офтальмологические (узелки Лиша), ортопедические (деформация грудной клетки, дисплазия крыльев клиновидной кости костей черепа и др.), эндокринные (задержка роста, преждевременное половое созревание и др.). Единого подхода к терапии нейрофиброматоза до настоящего времени нет. Необходимо пожизненное наблюдение с возрастным мониторингом клинических проявлений. Важны ранняя диагностика, медико-генетическое консультирование и симптомно-ориентированная терапия. Хирургическое удаление кожных нейрофибром возможно по эстетическим или медицинским показаниям. Для ранней диагностики и подтверждения или исключения носительства мутаций у близких родственников применяется молекулярно-генетический комплекс ДНК-диагностики. Пациенты с NF1, планирующие деторождение, должны пройти генетическое консультирование для информирования о рисках наследования и вариабельности проявлений заболевания.*

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, болезнь Реклингхаузена, нейрофибромы, café'-au-lait пятна, когнитивные нарушения, медико-генетическое консультирование

## Введение

Группа нейрофиброматозов – наследственных моногенных заболеваний – объединяет три нозологии: нейрофиброматоз первого типа (NF1), нейрофиброматоз второго типа (NF2), шванноматоз. Нейрофиброматоз первого типа – системное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью, но вариабель-

ной экспрессивностью, с характерными пороками эмбрионального развития структур эктодермального и мезодермального происхождения (кожи, нервной и костной систем), с повышенным риском развития злокачественных опухолей [1, 2].

В 1768 г. британский врач Mark Akenside описал нескольких членов одной семьи, отмеченных «узлами на ножке, прикрепленных присосками (перифериче-



скими нервами), с поражением более глубоких тканей и острой болью при удалении», и пациента 30 лет с множественными образованиями, выступающими над кожей головы, туловища, конечностей, которые он периодически срезал бритвой [3].

W.G. Tilesius в работе «История чрезвычайно неприглядной кожи» (1793) представил «человека с бородавками», то есть с множественными фиброзными опухолями кожи, пятнами цвета «кофе с молоком» (café-au-lait), макроцефалией и сколиозом [4].

R.W. Smith в 1849 г., описывая кожные проявления нейрофиброматоза, ошибочно предположил, что невромы вызваны раком окружающей соединительной ткани, а не поражением нерва [4].

R.L. Virchow в серии лекций о патологических опухолях (Krankhaften Geschwulste) (1847–1863) предложил классификацию и терминологию новообразований (невром и фибром), отдифференцировал ложные и истинные невромы на основе гистологических признаков: истинная неврома (neuroma verum) содержала нервную ткань и нервные волокна; ложная неврома (псевдоневрома) состояла из элементов соединительной ткани, нерва и оболочки. Эта классификация явилась основой для последующей теории Реклингхаузена (von Recklinghausen) [5].

Фридрих Даниель фон Реклингхаузен (рис. 1) в 1882 г. в трактате «О множественных фибромах кожи и их связи с множественными невромами» систематизировал представление об изолированном нейрофиброматозе с кожными, неврологическими и висцеральными проявлениями. Он обратил внимание на наличие в паховых и подмышечных складках пигментных пятен, которые в настоящее время являются одними из маркеров NF1 [6].

### Мутации гена

NF1 – аутосомно-доминантное заболевание, которое связано с мутациями зародышевой линии в гене-супрессоре с локализацией на хромосоме 17 в локусе q11.2, с частотой спонтанных мутаций во всем геноме человека одна на 10 000 гамет [7]. Ген NF1 кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста и клеточной пролиферации. Из-за спорадических мутаций в гене NF1 родителя приблизительно у 42% пациентов отмечаются мутации *de novo* без семейного анамнеза в развитии нейрофиброматоза [7].

### Распространенность

NF1 относится к классу синдромов врожденных аномалий, называемых RAS-pathies, – группе генетических состояний, вызванных мутациями Ras/митоген-активируемой протеинкиназы, с частотой встречаемости примерно 1 : 2500 населения во всем мире [8]. По данным литературы, распространенность NF1 в США и Великобритании составляет примерно 1 : 3500, частота проявлений и диагностики с рождения варьирует от 1 : 2558 до 1 : 4292 [9]; на юго-востоке Уэльса – 1 : 4150 [9], в Швеции (регион Gothenburg) – 1 : 4600 [10], в г. Данидине (Новая



Рис. 1. Фридрих Даниель фон Реклингхаузен, немецкий патологоанатом (1833–1910)

Зеландия) – 1 : 2190 [11], на северо-востоке Италии – 1 : 6711 [12], в Северной Финляндии – 1 : 4436 [13]. Не выявлена связь частоты встречаемости нейрофиброматоза в зависимости от этнических, расовых и половых особенностей. Хромосомы отца являются источником спорадических мутаций, риск которых повышается с увеличением возраста отца [14]. K. Stephens с соавт., обследовав десять семей, имеющих ребенка с NF1, определили, что новая мутация NF1 произошла на отцовской хромосоме. Авторы не исключили возможность, что мутации NF1 могут возникать у здорового отца либо в митозе в самообновляющейся стволовой клетке, либо в зрелой сперме. По данным исследователей, новые мутации возникают в оплодотворенной яйцеклетке или раннем эмбрионе пораженного ребенка до формирования зародышевой линии; подгруппа лиц с очевидной новой мутацией NF1 могла унаследовать мутировавший аллель от, по-видимому, здорового мозаичного родителя [14].

В 2017 г. группой авторов опубликованы данные распространенности NF1 в некоторых областях РФ: частота встречаемости нейрофиброматоза в Ростовской области – 1 : 8577, в Тверской области пациентов не выявлено, в Брянской области – 1 : 88 210 [15].

### Клинические проявления

В соответствии с рекомендациями МСЕН (Международного комитета экспертов по нейрофиброматозу)



**Рис. 2.** Асимметричное расположение пятен цвета «кофе с молоком» (фото из личного архива Д.Г. Джаваевой)



**Рис. 3.** Гиперпигментированные пятна в подмышечной впадине (фото из личного архива А.Г. Пашипян)

(1987, 2021) [16], NF1 диагностируется при наличии двух или более следующих проявлений: шесть или более пятен светло-коричневого цвета > 0,5 см до полового созревания и > 1,5 см после полового созревания; веснушки на коже подмышечных или паховых областей (признак Кроува); два или более узелков Лиша; поражение костей; OPG (глиомы зрительного нерва / глиомы зрительного пути); нейрофибромы (две или более любого типа или одна плексиформная); родственники первой степени родства с NF1 (с установленным диагнозом по вышеуказанным диагностическим критериям).

У более 90% больных с NF1 отмечаются пятна диаметром 1–5 см цвета «кофе с молоком» (различной интенсивности коричневого цвета) неправильной формы (рис. 2). У 34% больных они появляются сразу после рождения, у 17% – развиваются к концу первого года жизни, у 42% – до 10-летнего возраста, а к 20 годам имеются у 96% больных [17].

Второй признак – веснушки на коже аксиллярных или паховых областей (признак Кроува), под молочными железами у женщин (рис. 3), отмечаются у 31%



**Рис. 4.** Деформация позвоночника (фото из личного архива А.Г. Пашипян)



**Рис. 5.** Множественные кожные нейрофибромы у пациента с NF1 (фото из личного архива А.Г. Пашипян)

больных NF1, причем у 85% больных они появляются в пубертатном или взрослом возрасте. Иногда пигментные пятна являются единственным проявлением NF1, а небольшие нейрофибромы не всегда удается обнаружить, особенно в детском возрасте.

Если у пациента на коже отмечаются только гиперпигментированные пятна, то необходимо проведение генетического тестирования для подтверждения диагноза.

В 1918 г. П. Ваарденбург впервые описал пигментированные гамартозы радужной оболочки глаза (узелки Лиша) при NF1. В 1937 г. австрийский офтальмолог Карл Лиш диагностировал их при NF1, а в 1981 г. Риккарди впервые использовал термин «узелок Лиша». Гамартозы или меланоцитарные невусы диагностируют: у 22% пациентов – в возрасте до 4 лет; у 41% – в возрасте 5–9 лет; у 85% – в возрасте 10–19 лет, у 95% – старше 20 лет [18].

Характерные скелетные аномалии, такие как воронкообразная деформация грудной клетки, кифосколиоз, килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, истончение коры длинных костей с псевдоартрозом большеберцовой кости или без него, дисплазия крыла клиновидной кости, эктазия твердой мозговой оболочки, деформация позвоночника, чаще всего с поражением шейного отдела (C2) и др., встречаются у 10–25% заболевших (рис. 4) [19].

Нейрофибромы – доброкачественные опухоли, являющиеся производными нервной оболочки периферических нервов, состоят из шванновских клеток, фибробластов, тучных, эндотелиальных и коллагеновых волокон. На коже и/или в ее толще отмечаются округлые узелки, мягко эластические, синевато-красного цвета с характерными симптомами «кнопка звонка» или «проваливание в пустоту», обычно безболезненные при пальпации (рис. 5).

Результатом соматических мутаций на одном из этапов эмбриогенеза являются мозаичные формы наследственных заболеваний: генерализованные (клинически близкие к классическому NF1, но обычно проявляющиеся в более легкой форме); локализованные, при которых поражения ограничены одним или несколькими сегментами тела; гонадные (редкий вариант) с поражением только половых клеток [20].

У некоторых пациентов с NF1 отмечается более легкий вариант течения заболевания – локализованная мозаичная форма, но у их детей может развиваться классический NF1 [20].

Нейрофиброматоз второго типа – вариант нейрофиброматоза с аутосомно-доминантным наследованием без связи с полом. Ген NF2 кодирует синтез супрессора опухолевого роста – Merlin protein [21].

Шотландский хирург J. Wishart в 1822 г. описал клинические проявления NF2 у пациента со множественными внутрочерепными опухолями – вестибулярными шванномами [21]. Для клинической картины заболевания характерны двусторонние множественные менингиомы, опухоли центральной нервной системы и по ходу периферических нервов, опухоли позвоночника, аномалии глаз. У большинст-



ва пациентов наблюдаются проблемы с равновесием, онемение лица, потеря слуха, которая обычно носит односторонний характер вначале и может сопровождаться шумом в ушах или предшествовать ему. Кожные проявления минимальные [21].

Первоначально заболеваемость NF2 регистрировалась 1 : 30 000 – 40 000 с распространенностью болезни приблизительно 1 : 200 000. Но результаты недавних исследований показали, что частота рожденных с NF2 может достигать 1 : 25 000 живорождений и почти 100% пенетрации к 60 годам [22].

Часть пациентов наследуют мутацию от больного родителя, еще часть пациентов ее приобретают *de novo*. Усовершенствование комплексных молекулярно-генетических методов диагностики привело к изменению встречаемости с 1 : 210 000 человек в 1992 г. до 1 : 100 000 человек в 2005 г. [22, 23].

### Личностные особенности пациентов

Нейрофиброматоз оказывает определенное влияние на психосоциальные сферы жизни пациентов, вызывая нарушения в эмоциональной и поведенческой адаптации и приводя к социальным конфликтам. Группой авторов было установлено, что дети и подростки с NF в большей степени подвержены дискриминации со стороны окружающих, они менее способны к созданию новых дружеских отношений по сравнению со здоровыми детьми. До 81% детей с NF1 имеют умеренные и тяжелые нарушения в когнитивной области, почти у 40% из них диагностические критерии соответствуют синдрому дефицита внимания и гиперактивности [24]. Отмечены также расстройства аутистического спектра (РАС), изменения речи и поведения, зрительно-пространственных навыков, двигательных и исполнительных функций, эмоций и социальных навыков. Средний показатель IQ ребенка с NF1 составил 86, тогда как у их здоровых братьев и сестер IQ = 99 (статистически значимое различие) [23].

G. Namoу-Jimenez и соавт. (2022), изучая качество жизни 92 женщин и 70 мужчин с NF1, проживающих в Канаде, выявили более высокий уровень психологического стресса по сравнению с населением в целом. Авторами установлено, что у женщин с NF1 более выражены изменения в эмоционально-волевой и эмоционально-когнитивной сферах, чем у мужчин [25]. У некоторых пациентов с нейрофиброматозом возникает ощущение повышенного интереса окружающих людей к своему заболеванию, проявления жалости или пренебрежения, поэтому они испытывают существенную эмоциональную нагрузку из-за высокого уровня психологической чувствительности, ограничения круга межличностных контактов [25].

### Дифференциальный диагноз

NF1 дифференцируют с заболеваниями, характеризующимися наличием светло-коричневых пятен на коже: разноцветным лишаем, NF2, синдромами Легиуса, Маккьюна – Олбрайта, LEOPARD, Noonan,

Протея и другими мультисистемными заболеваниями.

Синдром Легиуса (описан в 2007 г.) – редкое генетическое заболевание, по симптомам схожее с NF1, с проявлениями на коже пятен цвета «кофе с молоком», без нейрофибром и узелков Лиша. Также наблюдаются макроцефалия, дисморфия лица, когнитивные и поведенческие расстройства. Мутации в гене SPRED1, который состоит из семи экзонов и локализуется на 15q3.2, являются причиной заболевания. При наличии генетически подтвержденного синдрома Легиуса у одного из родителей заболевание может проявиться у ребенка. Распространенность синдрома точно не известна, так как его часто ошибочно диагностируют как NF1 [26].

Синдром Маккьюна – Олбрайта (McCune – Albright Syndrome, MAS) возникает в результате соматических мутаций в локусе GNAS, который расположен на 20q13.3, для заболевания характерны фиброзная дисплазия костей, пятна на коже по типу «кофе с молоком», преждевременное половое созревание [27].

Синдром LEOPARD – аббревиатура клинических проявлений: Lentiginosis (множественные лентиги) у 100% пациентов; Electrocardiographic abnormalities (электрокардиографические нарушения) выявляются у 75–80%, из них у 46% – гипертрофия левого или обоих желудочков; Ocular hypertelorism (гипертелоризм глаз) – у 75%; Pulmonary stenosis (стеноз легочной артерии) – у 95%; Abnormalities of genitals (пороки развития половых органов) – у 50%; Retarded growth resulting in short stature (задержка роста) – у 40–50%; Deafness retarded growth resulting in short stature (тугоухость) – у 15–25% пациентов [28, 29].

Пациенты с синдромом Noonan, как правило, невысокого роста с короткой шеей и треугольным лицом, с проявлением на коже светло-коричневых пятен, в том числе в аксиллярных и пахово-бедренных областях. Для пациентов с этим заболеванием характерны микроцефалия, птоз, стеноз легочной артерии, снижение интеллекта. Однако нет кожных нейрофибром, опухолей центральной нервной системы и узелков Лиша. Диагноз синдрома Noonan устанавливают на основании анамнеза, клинических проявлений, данных рентгенологических и морфологических исследований [30].

### Лечение

Единого подхода к терапии нейрофиброматоза до настоящего времени нет. Необходимо пожизненное наблюдение с возрастным мониторингом клинических проявлений. Важны ранняя диагностика, медико-генетическое консультирование и симптом-ориентированная терапия. Хирургическое удаление кожных нейрофибром возможно по эстетическим или медицинским показаниям [31, 32].

Для лечения NF1 предложены перепрофилированные препараты, применяемые в онкологии: RBD (малые молекулы, блокирующие RAS-связывающие домены), MAPK межбелковые интерфейсы RAS-эффекторных комплексов, аденозинтрифосфат-независимые ин-



гибиторы митоген-активируемой протеинкиназы. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность в отношении плексиформных и спинальных нейрофибром. В 2020 г. в США зарегистрирован первый в мире препарат для лечения плексиформных нейрофибром, в России он был зарегистрирован для лечения детей в ноябре 2021 г. В начале марта 2025 г. в США был зарегистрирован второй препарат для лечения плексиформных нейрофибром у взрослых пациентов [31, 32].

## Диагностика

Для ранней диагностики и подтверждения или исключения носительства мутации у близких родственников применяется молекулярно-генетический комплекс ДНК-диагностики: высокопроизводительное параллельное секвенирование NGS (Next Generation Sequencing) для выявления точечных мутаций; метод мультиплексной амплификации лигированных зондов, чаще используемый для поиска микроделеционных синдромов и позволяющий определить количество копий гена; золотой стандарт секвенирования – таргетное секвенирование по Сэнгеру, с помощью которого изучаются небольшие участки ДНК для подтверждения уже выявленных мутаций у пациента и для поиска известной мутации у его родственников.

Молекулярно-генетическая диагностика затруднена из-за протяженности гена NF1, наличия большого числа гомологичных локусов в геноме человека. Выявляемость мутаций у пациентов с NF1 отмечена в 17,5% случаев [32].

## Заключение

Пациенты с NF1, планирующие деторождение, должны пройти генетическое консультирование для информирования о рисках наследования и вариабельности проявлений заболевания.

Для повышения осведомленности пациентов, медицинских работников об особенностях клинических проявлений, методах диагностики и лечения, программах медицинской и комплексной психолого-педагогической поддержки и помощи пациентам и их родственникам каждый год проходит информирование о нейрофиброматозе во всем мире: 17 мая – день нейрофиброматоза первого типа, 22 мая – день нейрофиброматоза второго типа. Недостаточная информированность врачей о нейрофиброматозе может привести к задержке в постановке диагноза и разработке плана лечения, в определении тактики ведения пациентов и проведении адекватных мер первичной и вторичной профилактики. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Farschtschi S., Mautner V-F, Lawson McLean A.C., et al. The Neurofibromatosis. Dtsch. Arztebl. Int. 2020; 117 (20): 354–360.
2. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila). 2019; 8 (1): 62–72.
3. Morse R.P. Neurofibromatosis type 1. Arch. Neurol. 1999; 56 (3): 364.
4. Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. J. Hist. Neurosci. 2010; 19 (4): 333–348.
5. Morse R.P. Neurofibromatosis type 1. Arch. Neurol. 1999; 56 (3): 364–365.
6. Saleh M., Dib A., Beaini S., et al. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. Neurol. Sci. 2023; 44 (6): 1931–1947.
7. Von Recklinghausen F.D. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: A. Hirschwald, 1882; 138 p.
8. Saleh M., Dib A., Beaini S., et al. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. Neurol. Sci. 2023; 44 (6): 1931–1947.
9. Redman C. Neurofibromatosis and the role of the specialist adviser. Nurs. Child. Young People. 2017; 29 (7): 21–25.
10. Huson S.M., Compston D.A.S., Clark P., Harper P.S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south-east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and eVect of parental transmission on severity. J. Med. Genet. 1989; 26: 704–711.
11. Samuelsson B., Samuelsson S. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. I. Background, study design and epidemiology. Neurofibromatosis. 1989; 2 (1): 6–22.
12. Fuller L.C., Cox B., Gardner R.J.M. Prevalence of von Recklinghausen neurofibromatosis in Dunedin, New Zealand. Neurofibromatosis. 1989; 2 (5–6): 78–83.
13. Clementi M., Barbujani G., Turolla L., Tenconi R. Neurofibromatosis-1: a maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum. Genet. 1990; 84 (2): 116–118.
14. Poyhonen M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. Journal of Medical Genetics. 2000; 37 (8): 632–636.
15. Stephens K., Kayes L., Riccardi V.M., et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. Hum. Genet. 1992; 88 (3): 279–282.
16. Амелина С.С., Дегтерева Е.В., Амелина М.А. др. Нозологический спектр генодерматозов в 12 районах Ростовской области и популяциях европейской части России. Медицинская генетика. 2017; 16 (8): 20–26.
17. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch. Neurol. 1988; 45 (5): 575–578.



18. Duong T.A., Bastuji-Garin S., Valeyrie-Allanore L., et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology*. 2011; 222 (3): 269–273.
19. Gayathri A., Ramachandran R., Narasimhan M. Segmental neurofibromatosis with Lisch nodules. *Med. J. Armed. Forces. India*. 2023; 79 (3): 356–359.
20. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North. Am.* 2007; 38 (4): 553–562.
21. Biesecker L.G., Spinner N.B. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2013; 14 (5): 307–320.
22. Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 2. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 87–96.
23. Пащенко М.С., Карандашева К.О., Кузнецова Е.Б. и др. Молекулярно-генетический анализ 617 российских пациентов с клиническим диагнозом «нейрофиброматоз»: новые патогенные и редкие непатогенные генетические варианты. *Медицинская генетика*. 2018; 17 (11): 20–24.
24. Champion J.A., Rose K.J., Payne J.M., et al. Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56 (5): 468–474.
25. Hamoy-Jimenez G., Elahmar H.A., Mendoza M., et al. A cross-sectional study of gender differences in quality of life domains in patients with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 40.
26. Paixao F., Ribeiro L., Costa A., et al. Legius syndrome and inflammatory bowel disease: a pediatric case report. *Cureus*. 2023; 15 (10): 46394.
27. Nicolaides N.C., Kontou M., Vasilakis I.A., et al. McCune-albright syndrome: a case report and review of literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8464.
28. Яковлев А.Б., Ширшикова Ю.И., Куколева Л.И., Суколин Г.И. Синдром ЛЕОПАРД. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1992; 9: 63–65.
29. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008; 3: 13.
30. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013; 381 (9863): 333–342.
31. Walker J.A., Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2018; 22 (5): 419–437.
32. Нахушева Ф.И. Нейрофиброматоз I типа: краткий обзор и клинический случай. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2 (2): 95–102.

### The Current State of the Neurofibromatosis Problem. Personal Characteristics of Patients

A.G. Pashinyan, PhD, Prof.<sup>1</sup>, R.A. Subbotina, PhD<sup>1</sup>, D.G. Dzhavaeva, PhD<sup>2</sup>, A.B. Yakovlev, PhD<sup>3</sup>, A.E. Pavlikov<sup>1</sup>, A.R. Sadykova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Albina G. Pashinyan, stoagp4@gmail.com

*Neurofibromatosis is a disease with an autosomal dominant type of inheritance and complete penetrance, but variable expressivity, with characteristic defects in the embryonic development of structures of ectodermal and mesodermal origin with an increased risk of developing malignant tumors. Neurofibromatosis of the first type (NF1) is associated with germline mutations in the suppressor gene localized on chromosome 17 at the q11.2 locus, with a frequency of spontaneous mutations in the entire human genome – one per 10,000 gametes. The incidence of neurofibromatosis did not depend on ethnic, racial, or sexual characteristics. In accordance with the recommendations of MCEN (International Committee of Experts on Neurofibromatosis, 1987, 2021), the symptom complex includes the following manifestations: skin (coffee-au-lait spots, juvenile xanthoangiolipomas), tumor (neurofibromas, gliomas), neurological, cognitive, cardiovascular, ophthalmological (Lisch nodules, orthopedic (chest deformity, wing dysplasia of the sphenoid bone of the skull, etc.), endocrine (growth retardation, premature puberty, etc.). There is still no single approach to the treatment of neurofibromatosis. Lifelong follow-up with age-related monitoring of clinical manifestations is necessary. Early diagnosis, medical and genetic counseling, and symptom-oriented therapy are important. Surgical removal of cutaneous neurofibromas is possible for aesthetic or medical reasons. A molecular genetic complex of DNA diagnostics is used for early diagnosis and confirmation or exclusion of the carriage of mutations in close relatives. Patients with NF1 who are planning to have children should undergo genetic counseling to inform them about the risks of inheritance and the variability of the manifestations of the disease.*

**Keywords:** neurofibromatosis, Recklinghausen's disease, neurofibromas, cafe-au-lait spots, cognitive impairments, medical and genetic counseling