



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEWS

Обзор литературы

УДК 617.7-007.63

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2025-3-79-85>

© Бабушкин А.Э., Саитова Г.Р., 2025

Офтальмологические проявления нейрофиброматоза

А.Э. Бабушкин, Г.Р. Саитова

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕФЕРАТ

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), или болезнь Реклингхаузена, является одним из наиболее распространенных наследственных аутосомно-доминантных генетических заболеваний. Это нейрокожное заболевание проявляется воздействием на кожу, нервную систему и глаза. В данной обзорной статье, кроме критериев постановки диагноза НФ1, с учетом большого количества проявлений в разных органах подробно представлены офтальмологические диагностические признаки этого заболевания, включающие узелки Лиша радужки, нейрофибромы век, глиому зрительного нерва и др. Также предоставлены новые сведения об офтальмологических проявлениях, связанных с НФ1, на основе таких исследований, как оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ-ангиография и т.д. Глазные проявления болезни встречаются часто, и офтальмолог играет важную роль в диагностике и лечении пациентов с НФ1.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, офтальмологические проявления, нейрофибромы, узелки Лиша, глиома зрительного нерва

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Саитова Г.Р. Офтальмологические проявления нейрофиброматоза. Точка зрения. Восток – Запад. 2025;12(3): 79–85. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2025-3-79-85>

Автор, ответственный за переписку: Саитова Гульназ Раисовна, lady sai78-78@mail.ru

Literature review

Ophthalmological manifestations of neurofibromatosis

A.E. Babushkin, G.R. Saitova

Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Ufa, Russia

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1) or Recklinghausen disease is one of the most common inherited autosomal dominant genetic diseases. It is a neurocutaneous disease, manifested by the impact on the skin, nervous system and eyes. In this review article, in addition to the criteria for diagnosing NF1, taking into account the large number of manifestations in different organs, ophthalmological diagnostic signs of this disease are presented in detail, including Lisch nodules of the iris, neurofibromas of the eyelids, optic nerve glioma, etc. New information on ophthalmological manifestations associated with NF1 is also provided, based on studies such as optical coherence tomography (OCT), OCT angiography, etc. Ocular manifestations of the disease are common and therefore the ophthalmologist plays an important role in the diagnosis and treatment of patients with NF1.

Key words: neurofibromatosis type 1, Recklinghausen disease, ophthalmological manifestations, neurofibromas, Lisch nodules, optic nerve glioma

For quoting: Babushkin A.E., Saitova G.R. Ophthalmological manifestations of neurofibromatosis. Point of view. East – West. 2025;12(3): 79–85. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2025-3-79-85>

Corresponding author: Gulnaz R. Saitova, lady sai78-78@mail.ru

Нейрофиброматоз (НФ), о котором известно с XIII века, представляет группу наследственных онкологических синдромов, приводящих к опухолям периферической и центральной нервной систем. У данного заболевания отсутствуют расовая и половая предрасположенности. На сегодняшний день наиболее распространенной формой (96% всех случаев) является нейрофиброматоз 1-го типа (neurofibromatosis, NF1, НФ1) или периферический НФ, более известный как болезнь Реклингхаузена (далее следуют значительно более редкие его

формы: центральный НФ 2-го типа (НФ2) – 3% и шванноматоз – 1%, которые фенотипически близки). Именно Фридрих фон Реклингхаузен, ученик Вирхова, в 1882 г. дал наиболее полное клинико-морфологическое описание заболевания и ввел в оборот термин «нейрофиброма». Данная форма заболевания отмечается у 1 на 2500–3000 новорожденных и отличается развитием множественных нейрофибром периферических нервов. Из-за возникновения злокачественных опухолей (глиомы, феохромоцитомы, лейкемии и др.) продолжительность

жизни пациентов сокращается примерно на 15 лет [1–5].

Для НФ1 характерен аутосомно-доминантный тип предрасположенности к опухоли, который вызван мутацией в гене-супрессоре опухоли нейрофибромина, расположенным на хромосоме 17q11.2, которая кодирует этот белок [6]. Он имеет высокую пенетрантность, а частота мутаций (наследования) гена *NF* по линии отца достигает 80%. Примерно половина мутаций происходят *de novo* (т.е. вновь) у пациентов без семейного анамнеза.

У потомства больного человека есть 50% риск унаследовать измененный ген *NF1* [7]. Для семей с наследованной мутацией наблюдается полная пенетрантность (т.е. признак проявляется у всех людей), при этом, однако, клинические проявления у членов семьи могут значительно различаться [8]. Надо отметить, что ген, связанный с НФ1, был идентифицирован в 1990 г., и он является одним из крупнейших генов в геноме человека, охватывающим 280 kbp ДНК [9].

Диагноз НФ1 чаще всего ставится на основании клинических данных. При этом симптомы у пациентов НФ1 могут различаться, причем нередко очень существенно, поэтому своевременно поставить точный диагноз в ряде случаев трудно. Например, клинический диагноз может быть заподозрен очень рано – еще во младенчестве, но основные признаки могут проявиться в более старшем возрасте. Так, только к 20 годам пациенты с НФ1 соответствовали всем диагностическим критериям, а к возрасту в 1 год – только у трети из них был отмечен один [1].

Нейрофибромы являются наиболее распространенным типом опухолей НФ1 (морфологически они неотличимы от спорадических опухолей и в некоторых случаях могут достигать гигантских размеров). Множественные и безболезненные, они отмечаются примерно у 60–70% пациентов в различных участках тела, постепенно захватывая все новые области (на коже шеи, рук и т.д.) (рис. 1, 2). Они могут быть кожными (пятнистыми, узловатыми или бляшкообразны-

ми), как правило, развивающимися в позднем детстве и численно увеличивающимися во взрослом возрасте, или, что наблюдается реже, внутренними, находящимися в глубоких мягких тканях [2]. Фиброматозные узлы могут возникать не только по всему телу, включая периорбитальные, забрюшинные области, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и средостение, но и поражать головной мозг (что вызывает соответствующую, психоневрологическую симптоматику) и спинной (обуславливает костные нарушения) [4]. Именно внутренние плексиформные нейрофибромы (ПНФ) характерны для НФ1, являясь патогномичным признаком заболевания. Они развиваются в детстве и быстро разрастаются, вовлекая несколько пучков либо ветвей нерва или сплетения и оказывая при этом негативное воздействие на соседние структуры. Самое важное, что они имеют повышенный риск трансформации в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов – агрессивные веретеноклеточные саркомы [10]. Это и является самой распространенной причиной смертности у пациентов с НФ1. Несмотря на радикальное иссечение с широким хирургическим доступом и последующим химиолучевым лечением, 5-летняя выживаемость пациентов с саркоммами остается низкой из-за частых рецидивов и метастазов в легких и костях [2].

Лечение нейрофибром – хирургическое и лазерное. Достаточно обширное хирургическое удаление ПНФ сопряжено со значительными рисками (например, кровотечения и т.д.) и увечьями, к тому же повторный рост после удаления опухоли не является редкостью. В некоторых же случаях хирургическое удаление ПНФ просто невозможно вследствие их тотального распространения (рис. 3). Применение медикаментозной терапии, в частности, таргетной терапии (т.е. препаратов, блокирующих рост и распространение опухоли, которые применяются для лечения онкологических заболеваний) улуч-



Рис. 1. Нейрофибромы и пятна цвета «кофе с молоком» на шее у 47-летней пациентки с НФ 1-го типа (собственное наблюдение)

Fig. 1. Neurofibromas and coffee-with-milk spots on the neck of a 47-year-old patient with NF type 1 (own observation)



Рис. 2. Нейрофибромы и пятна цвета «кофе с молоком» на теле у 47-летней пациентки с НФ 1-го типа (собственное наблюдение)

Fig. 2. Neurofibromas and coffee-with-milk spots on the body of a 47-year-old patient with NF type 1 (own observation)

шает качество жизни пациентов, особенно с симптоматическими неоперабельными ПНФ [11, 12].

Другим частым признаком НФ1 являются доброкачественные коричнево-бежевые пигментированные новообразования в виде пятен «кофе с молоком» (гиперпигментация базального эпидермиса с присутствием макро-меланосом), которые могут встречаться в любой области тела (хотя они неспецифичны, т.к. могут наблюдаться при других синдромах – карликовости Сильвера Рассела, Легиуса и др.). Как правило, к 1 году почти у всех детей с НФ1 (у 78–99%) диагностируется 6 или более макул цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм (препубертатные критерии в соответствии с принятыми Национальным институтом здравоохранения). Иногда требуется их косметическое лечение, но после, например, лазерной терапии для депигментации часто рецидивы пигментации уже в течение полугода [1, 10].

Пигментные пятна в паху и под мышками (91%) являются еще одним характерным симптомом НФ1, причем у большинства пациентов они появляются только примерно к 7 годам [1].

У детей с НФ1 существенно повышен риск развития скелетно-мышечных нарушений, например, довольно часто диагностируются различные аномалии скелета, включая сколиоз, остеопению или врожденную дисплазию большеберцовой кости (при наличии костных деформаций и сколиоза применяются ортопедические операции). Кроме того, многие пациенты с НФ1 невысокого роста, с телами нормальной пропорции, а риск переломов у детей и взрослых – в 3–5 раза выше [13, 14]. Необходимо также отметить, что рабдомиосаркома – злокачественная опухоль, происходящая из скелетной (поперечнополосатой) мышцы, у пациентов с НФ1 наблюдается в 20 раз чаще, чем у населения в целом [2]. Причем рабдомиосаркомы могут возникать в любом месте с преимущественным преобладанием в тканях мочевого пузыря и предстательной железы [15].

ЖКТ также может быть поражен нейрофибромами и опухолями оболочек периферических нервов, аналогично другим участкам тела. Причем опухоли ЖКТ не являются редким явлением у пациентов с НФ1 и встречаются в 25% случаев, но в большинстве случаев протекают бессимптомно и доброкачественно [16].

Установлено, что дети с НФ1 также имеют предрасположенность к злокачественным новообразованиям, например, кроветворной системы, особенно миелоидного лейкоза [17]. Взрослые пациенты с НФ1 подвержены также повышенному риску развития рака молочной железы, особенно это касается женщин до 50 лет. Наконец, хотя и редким явлением является развитие феохромоцитомы надпочечников, которая наблюдается у пациентов с НФ1 чаще, чем в общей популяции [2, 18].

Клинические проявления НФ1 сходны с синдромами Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Баннаяна–Зоннаны, LEOPARD, НФ2 и липоматомами, поэтому для подтверждения диагноза болезни важнейшим критерием является выявление генной мутации методом секвенирования [19].

Некоторые проявления НФ1 затрагивают глаз, орбиту и придатки, поэтому офтальмологическое обследование играет важную роль в диагностике и лечении паци-



Рис. 3. Повсеместное распространение ПНФ на теле у пациента 72 лет (НФ 1-го типа диагностирован с 14-летнего возраста)

Fig. 3. Widespread PFN on the body of a 72-year-old patient (type I NF was diagnosed at the age of 14)

ентов с данным заболеванием [20]. ПНФ при НФ1 обычно диагностируются в детстве и могут быстро расти в течение этого периода. У 10–20% пациентов ПНФ затрагивает орбитально-периорбитальную область и может вызывать проблемы со зрением, включая птоз, глаукому, потерю зрения из-за амблиопии (депривационной, страбизмической или рефракционной), сдавление зрительного нерва или кератопатию [21]. Конечно же, клиническая картина преимущественно зависит от локализации и размера (реже – от числа) нейрофиброматозных узлов в тканях глазного яблока и его придатках, орбите. Например, при локализации их в полости черепа может возникнуть парез отводящего нерва, паралитическое косоглазие и застойный диск зрительного нерва.

Со стороны органа зрения при НФ1 визуально узелки отмечаются в области век, конъюнктивы, склеры, но наиболее часто встречаются небольшие, часто множественные меланоцитарные образования в радужной оболочке, известные как узелки Лиша (названы в честь австрийского офтальмолога, описавшего их в 1937 г.). Причем у детей они встречаются более чем в 50% случаев, а у взрослых пациентов – в 90% [20, 22–24]. Нередко они бывают связаны с поражением хориоидеи – ее гамартомой (врожденным узловым доброкачественным опухолевидным образованием, представляющим собой тканевую аномалию развития). Надо отметить, что отдельные исследователи [25], напротив, находят узелки Лиша редким явлением при НФ1. Так, по их опубликованным данным, ни у одного из 72 пациентов при осмотре глаз не было выявлено узелков Лиша в радужной оболочке, причем независимо от возраста пациентов.

Если наличие узелков радужки протекает бессимптомно, то при наиболее часто встречающейся глиоме (чаще всего зрительного нерва или ствола голов-

го мозга), а пациенты с НФ1 подвергаются повышенному риску их развития, всегда остается опасность необратимой потери зрения [22, 26–28]. Прорастание глиомы в полость черепа и при вовлечении зрительного перекреста (реже гипоталамуса) и дальнейшее распространение опухоли за пределы хиазмы ухудшает прогноз *quoad vitam* – продолжительность жизни [29]. Особенно это касается лиц женского пола. Например, показано, что женщины с оптической глиомой, связанной с НФ1, в 2 раза чаще подвергались магнитно-резонансной томографии мозга (МРТ) и в 3 раза чаще нуждались в лечении по причине снижения зрения, чем мужчины [30].

Снижение остроты зрения происходит примерно у четверти пациентов с НФ, развитие косоглазия – в 8% случаев, птоза – в 5,8% [22]. Хотя надо сказать, что глиома зрительного нерва при НФ1 (пилоцитарная астроцитомма), основная причина ухудшения зрительных функций, которая встречается у 15–23% пациентов, развивается в возрасте семи лет, имеет вялотекущий характер роста и низкую степень злокачественности [17].

Интраорбитальная форма НФ1 редко развивается без системного нейрофиброматоза и почти всегда бывает односторонней (описаны единичные случаи двустороннего поражения). Изолированная орбитальная нейрофиброма – медленно прогрессирующая опухоль, которая составляет менее 1% от всех поражений глазницы. Обычно она проявляется на 2–5-м десятке жизни экзофтальмом, отеком, парезом или параличом экстраокулярных мышц, ухудшением зрения, птозом, диплопией и/или болью [31, 32]. Такая орбитальная опухоль медленно растет, но со временем, вследствие увеличения своего объема, может вызвать прогрессирующее выпячивание глазного яблока (экзофтальм), визуальные изменения, вплоть до слепоты, воздействовать на чувствительные нервы тройничного нерва. Конечно, в этом случае

хирургическое удаление является единственным радикальным лечением. Кроме того, НФ1 орбиты иногда может протекать и бессимптомно, обнаруживаясь, как правило, у взрослых, случайно при исследовании головы с помощью компьютерной томографии и МРТ. Но значительно чаще такое поражение сопровождается жалобами, сопровождающимися асимметричной потерей зрения, дефектами поля зрения, цветоопределения, атрофией зрительного нерва, афферентными дефектами зрачка или проптозом без нарушения зрения и пр. [5].

До относительно недавнего времени наблюдения за офтальмологическими проявлениями у пациентов с НФ1 ограничивались в основном мониторингом за пигментированными узелками (из-за скопления дендритных меланоцитов) радужной оболочки Лиша, известными как гамартомы радужки – доброкачественные опухоли размером до 2 мм (рис. 4), наличием нейрофибромы век (рис. 5) и глиомы зрительного нерва. Однако достижения в области визуализации (оптическая когерентная томография (ОКТ), в т.ч. с ангиографией сетчатки, фундус-камера, инфракрасная конфокальная селективная лазерная офтальмоскопия) позволили исследовать и описать новые данные, касающиеся глазных проявлений этого заболевания. Так, описаны хориоидальные изменения в виде узелков (у детей 8–14 лет они были обнаружены в 63% случаев, т.е. чаще, чем в радужке и подтверждены гистологически), микрососудистые изменения в виде так называемых «штопорных» сосудов или наличия извилистых ретинальных сосудов, заканчивающихся в виде «клубов дыма» [23, 24, 33–37], ретинальная окклюзионная васкулопатия, связанная с НФ1 [38], миелиновые волокна и макроаневризмы, а также неоваскуляризация сетчатки и др. [39, 40]. При этом было отмечено [41], что у пациентов с НФ1 ретинальные сосудистые аномалии являются характерным признаком, ко-



Рис. 4. Узелки Лиша у пациента, 72 лет на поверхности радужки при НФ 1-го типа (собственное наблюдение)

Fig. 4. Lish nodules in a 72-year-old patient on the surface of the iris with NF type 1 (own observation)

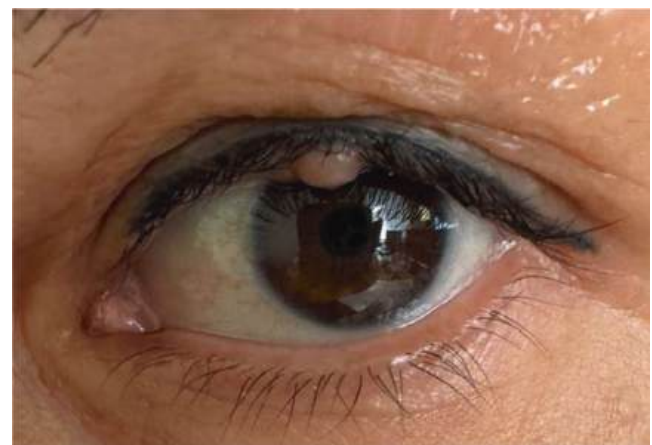


Рис. 5. Нейрофиброма в зоне ресничного края верхнего века левого глаза у 47-летней пациентки с НФ 1-го типа, направленной на хирургическое лечение (собственное наблюдение)

Fig. 5. Neurofibroma in the area of the ciliary margin of the upper eyelid of the left eye in a 47-year-old patient with type 1 NF who was referred for surgical treatment (own observation)

торый ассоциируется с более тяжелым системным проявлением заболевания.

Кроме того, при НФ1 описывается такая офтальмопатология, как НФ века (обычно верхнего), в частности, в виде диффузного утолщения тарзальной конъюнктивы, орбитальный фиброз с дисплазией, например, клиновидной кости, опухолевый экзофтальм, редкая интраорбитальная ПНФ, связанная с аномальным развитием орбитальных костей и инфантильной глаукомой, а также врожденная и рефрактерная неоваскулярная глаукома, вызванная ретинальной вазопротрофиеративной опухолью у детей с НФ1 [23, 29, 42–44].

Что же касается хориоидальных гамартом [23], то исследования некоторых авторов [24] свидетельствуют, что хориоидальные узелки (до относительно недавнего времени еще неизвестное глазное проявление НФ1) имеют даже более высокую распространенность, чем узелки Лиша. В целом же хориоидальные аномалии в виде гамартом и узелков Лиша на радужке были признаны бессимптомными и характерными признаками НФ1, представляющими собой важный дифференциально-диагностический признак [45–47]. При этом у детей с НФ1 отмечено изменение хориоидальных аномалий с течением времени, в частности, увеличение их как по количеству, так и по размерам [48].

Диагноз обычно ставится на основании симптомов, результатов обследования, медицинской визуализации и биопсии. Хотя НФ1 диагностируется в большинстве случаев клинически, молекулярный анализ играет роль в скрининге атипичных форм и генетическом консультировании. Патогенетическое медикаментозное лечение болезни Реклингхаузена на современном этапе находится на стадии клинических исследований (используются бевацизумаб – ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, эрлотиниб – ингибитор эпидермального фактора роста, иматиниб и лапатиниб – ингибиторы тирозинкиназы, сорафениб – мультикиназный ингибитор, салириазиб – дерибат салициловой кислоты, сиролimus – природный антибиотик, рапамидин и др.) и повсеместно не применяется [49]. Следует, однако, отметить положительные отзывы о влиянии траметиниба (ингибирует активность митоген-активируемой протеинкиназы – MEK-киназы) на когнитивные функции у пациентов с НФ1 при использовании его в лечении детских глиом низкой степени злокачественности и ПНФ [50]. Кроме того, было зафиксировано, что траметиниб может уменьшить размер опухоли у некоторых маленьких детей с орбитальной ПНФ [21].

Из средств таргетной терапии, применяющейся для лечения НФ1 за рубежом [51–53] и на территории РФ с 2021 г., неплохой результат показал разве, что селуметиниб. В настоящее время он является единственным одобренным терапевтическим средством для лечения НФ1. Применение данного перорального селективного ингибитора MEK1/2 показало уменьшение объема ПНФ, частичный (68%) и длительный эффект (56%) терапии, но, к сожалению выявило побочные эффекты со стороны кожи (были распространены ксероз, в т.ч. со стороны глаз, паронихия и угревые высыпания, а также аномалии волос) [52, 54].

Тем не менее лечение селуметинибом требует индивидуальных стратегий, включая хирургическое вмешатель-

ство [52]. В качестве офтальмологического лечения применяются хирургические или лазерные вмешательства, а при снижении зрения вследствие глиомы преимущественно используется химиотерапия, т.к. такое расположение опухоли не позволяет выполнить операцию [2, 55].

Пациенты с НФ должны находиться под регулярным наблюдением [7]. Выявление осложнений основано на общем обследовании пациентов, включая офтальмологический контроль, а уже целевые клинические исследования должны проводиться при появлении соответствующих специфических симптомов и признаков: кожных, неврологических, эндокринологических, ортопедических и пр. Необходимо учитывать, что обезображивание лица и тела приводят к социальным проблемам и снижению самооценки. В обязательном порядке консультации должны быть посвящены оценке психомоторного развития и трудностей в обучении, которые являются общими чертами этого заболевания и существенно влияют на качество жизни ребенка [56].

Таким образом, НФ1 является относительно распространенным мультисистемным наследственным заболеванием. Специфические офтальмологические проявления могут помочь в установлении диагноза. Начало симптомов чаще всего в молодом возрасте обуславливает риск выраженного прогрессирования заболевания. Этим пациентам следует тщательно наблюдать, поскольку показатели выживаемости возросли, и зрение, естественно, становится все более важным по мере прогрессирования заболевания. Кроме того, многие проявления НФ1 затрагивают глаз и орбиту, и поэтому офтальмолог играет важную роль в диагностике и лечении пациентов с НФ1. Совершенствование диагностического оборудования, в частности, с визуализацией сетчатки, предоставили новые данные об офтальмологических проявлениях данного заболевания, но необходимо дальнейшее изучение данной патологии. С появлением таргетной терапии появился альтернативный подход к лечению симптоматических неоперабельных ПНФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Bella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):608–14. doi: 10.1542/peds.105.3.608
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8): 834–43. doi: 10.1016/S 1474-4422(14)70063-8
- Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci*. 2010;19(4): 333–48. doi: 10.1080/09647041003642885
- Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2): 98–104. doi: 10.1055/s-0036-1579766
- Вашкевич А.А., Разнатовский К.И., Томашева А.О., и др. Случай нейрофиброматоза 1-го типа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(6): 758–64. [Vashkevich AA, Raznatovsky KI, Tomasheva AO, et al. Neurofibromatosis type 1: a clinical case. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(6): 758–64. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202221061758
- Boyd KP, Korf BR, Thecитокиос А. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
- Pinson S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. *Rev Med Interne*. 2005;26(3): 196–215. doi: 10.1016/j.revmed.2004.06.011

8. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(2): 131–8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201676
9. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1-mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med.* 2014;18(3): 297–306.
10. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз 1-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз. *Международный неврологический журнал.* 2007;5: 15. [Schneider NA, Gorelov AI. Neurofibromatosis type 1: etiopathogenesis, clinical features, diagnostics, prognosis. *International Neurological Journal.* 2007;5: 15. (In Russ.)]
11. Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(12): 1218–24. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70414-X
12. Бондаренко М.В., Коробкова Д.Г., Кашка Т.Н. и др. Неоперабельные плексиформные нейрофибромы у детей с нейрофиброматозом 1 типа: новые возможности диагностики и терапии (обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями). Случай нейрофиброматоза I типа. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2022;2: 73–81. [Bondarenko MV, Korobkova DG, Kashko TN, et al. Inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type I: new diagnostic and therapeutic options (literature review with our own clinical observations). A case of neurofibromatosis type I. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals.* 2022;2: 73–81. (In Russ.)] doi: 10.34710/Chel.2022.69.48.009
13. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2009;46(4): 259–65. doi: 10.1136/jmg.2008.06.1895
14. Heerva E, Koffert A, Jokinen E, et al. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11): 2333–7. doi: 10.1002/jbmr.1685
15. Sung L, Anderson JR, Amdt C, et al. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr.* 2004;144(5): 666–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.02.026
16. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9): 852–62.
17. Nix JS, Yuan M, Imada EL, et al. Global microRNA profiling identified miR-10b-5p as a regulator of neurofibromatosis 1 (NF1)-glioma migration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021;47(1): 96–107. doi: 10.1111/nan.12641
18. Луговская А.Ю., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Рог И.С., Нefeldова Л.Н., Иловайская И.А. Нейрофиброматоз 1 типа в сочетании с феохромоцитомой: описание клинического случая с кратким обзором литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2024;70(2): 53–64. [Lugovskaya AYu, Britvin TA, Gurevich LE, Rog IS, Nefeldova LN, Ilovaykaya IA. Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma: a case report with a brief review of the literature. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(2): 53–64. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl13345
19. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан. *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(2): 115–121. [Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(2): 115–21. (In Russ.)] doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121
20. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(4): 518–33. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.10.007
21. Toledano H, Dotan G, Friedland R, et al. Trametinib for orbital plexiform neurofibromas in young children with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(6): 1909–15. doi: 10.1007/s00381-021-05127-6
22. Хуснутдинова Э.Г., Кудоярова К.И., Зайнутдинова Г.Х. Клинический случай нейрофиброматоза I типа с развитием глиомы зрительного нерва. *Точка зрения. Восток–Запад.* 2016;1: 204–207. [Khusnutdinova EG, Kudoyarova KI, Zainutdinova GK. Clinical case of neurofibromatosis type I with the development of optic nerve glioma. *Point of view. East–West.* 2016;1: 204–7. (In Russ.)].
23. Veselinovic A, Veselinovic D, Radovanovic Z. Ocular manifestations of type 1 neurofibromatosis. *Acta Medica Medianae.* 2009;48(3): 38–42.
24. Kecer F, Sharashidze A, Popova V, et al. Multimodal Imaging of Choroidal Nodules in Neurofibromatosis Type I. *Cesk Slov Oftalmol.* 2024;80(2): 86–92. doi: 10.31348/2024/9
25. Ruggieri M, Pavone P, Polizzi A, et al. Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11): 1429–33. doi: 10.1136/bjo.2004.043802
26. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Шашлов М.А. Анализ отдаленных результатов лечения опухолей зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал.* 2012;4: 69–73. [Saakyan SV, Panteleeva OG, Shashlov MA. Analysis of remote results of treatment of optic nerve tumors. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012;4: 69–73. (In Russ.)].
27. Astrup J. Natural history and clinical management of optic pathway glioma. *Br J Neurosurg.* 2003;17(4): 327–35. doi: 10.1080/02688690310001601216
28. Han SY, Kim MJ, Lim SG, et al. Inner retinal layer thickness alterations in adult and pediatric patients with neurofibromatosis 1. *Sci Rep.* 2024;14(1): 20829. doi: 10.1038/s41598-024-71832-2
29. Kreusel KM. Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications. *Familial Cancer.* 2005;4: 43–7. doi: 10.1007/s10689-004-1327-0
30. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, et al. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol.* 2014;75(2): 309–16. doi: 10.1002/ana.24093
31. Alshomar KM, Alkatan HM, Alsuhaibani AH. Bilateral orbital isolated (solitary) neurofibroma in the absence of neurofibromatosis – A case report. *Saudi J Ophthalmol.* 2018;32(1): 83–5. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.02.002
32. Rojas-Correa D, Bengoa-Gonzalez A, Mencia-Gutierrez E, et al. Localized Bilateral Superior and Inferior Orbital Neurofibroma in the Absence of Neurofibromatosis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021;2021: 6655134. doi: 10.1155/2021/6655134
33. Mallone F, Alisi L, Lucchino L, et al. Insights into Novel Choroidal and Retinal Clinical Signs in Neurofibromatosis Type 1. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17): 13481. doi: 10.3390/ijms241713481
34. Matsuo T, Nishida K, Tanaka T, et al. Pathological findings in enucleated eyes of patients with neurofibromatosis type 1: report of a case with 15-year follow-up and review of 14 patients in the literature. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1): 341. doi: 10.1186/s12886-024-03604-5
35. Zimmermann CM, Singh S, Cardakli N, Kraus CL. Ophthalmologic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuroophthalmology.* 2024;48(1): 19–26. doi: 10.1080/01658107.2023.2276189
36. Moramarco A, Lucchino L, Mallone F, et al. Neuroretinal dysfunction in patients affected by neurofibromatosis type 1. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(5): 773–9. doi: 10.18240/ijo.2022.05.13
37. Koçer AM, Atesoglu HI, Yilmaz A, Citrik M. Quantitative OCT angiography of the retinal and choroidal vascular circulation in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J AAPOS.* 2022;26(4): 189.e1–189.e6. doi: 10.1016/j.jaaapos.2022.05.005
38. Ozdemir Zeydanlı E, Ozdek Ş. Neurofibromatosis Type 1 Vasculopath Presenting as Branch Retinal Vein Occlusion: Case Report and Review of the Literature. *Turk J Ophthalmol.* 2023;53(6): 390–4. doi: 10.4274/tjo.galenos.2023.95400

39. Lu J, Liu H, Zhang L, et al. Corkscrew retinal vessels and retinal arterial macroaneurysm in a patient with neurofibromatosis type 1: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30): e1497. doi: 10.1097/MD.00000000000011497
40. Zeng Q, Zhong Y, Qian T, Cheng Y. Retinal vascular abnormality of non-perfusion and neovascularization in a toddler with neurofibromatosis type 1. *Retin Cases Brief Rep*. 2024 Oct 10. doi: 10.1097/ICB.0000000000001673
41. Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, et al. Retinal vascular abnormalities related to neurofibromatosis type 1: Natural History and Classification by Optical Coherence Tomography Angiography in 473 Patients. *Retina*. 2021;41(5): 979–6. doi: 10.1097/IAE.0000000000002962
42. Parameswarappa DC, Alone AA, Rani PK. Retinal vasoproliferative tumour-induced intractable neovascular glaucoma in a child with neurofibromatosis type 1. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8): e237305. doi: 10.1136/bcr-2020-237305
43. Liu S, Ran L, Qi D, et al. Neovascular glaucoma in a pediatric patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1): 168. doi: 10.1186/s12886-020-01438-5
44. Kim JY, Lee MY, Lee YC, Shin HY. Neurofibromatosis type 1 with tarsal conjunctiva thickening: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31): e16699. doi: 10.1097/MD.00000000000016699
45. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, et al. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8(1): 62–72. doi: 10.22608/APO.2018182
46. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8): 1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5
47. Kehrer-Sawatzki H, Cooper, DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet*. 2022;141: 177–911. doi: 10.1007/s00439-021-02410-z
48. Cosmo E, Frizziero L, Miglionico G, et al. Choroidal Abnormalities in Pediatric NF1: A Cohort Natural History Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6): 1423. doi: 10.3390/cancers14061423
49. Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Спичак И.И., Сидоренко Л.В. Таргетная терапия у пациентов с нейрофиброматозом (обзор литературы). *В мире научных открытий*. 2017;9(4): 205–18. [Zhukovskaya EV, Bondarenko VP, Spichak II, Sidorenko LV. Targeted therapy in patients with neurofibromatosis (literature review). *In the world of scientific discoveries*. 2017;9(4): 205–18. (In Russ.)] doi: 10.12731/wsd-2017-4-205-218
50. Lalançette E, Cantin E, Routhier ME, et al. Impact of trametinib on the neuropsychological profile of NF1 patients. *J Neurooncol*. 2024;167(3): 447–54. doi: 10.1007/s11060-024-04624-3
51. Hummel L, Ameri M, Alqahtani S, et al. Incidence of Ophthalmological Complications in NF-1 Patients Treated with MEK Inhibitors. *Curr Oncol*. 2024;31(5): 2644–9. doi: 10.3390/curroncol31050199
52. Borgia P, Piccolo G, Santangelo A, et al. Dermatologic Effects of Selumetinib in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: Clinical Challenges and Therapeutic Management. *J Clin Med*. 2024;13(6): 1792. doi: 10.3390/jcm13061792
53. Church C, Fay CX, Kriukov E, et al. snRNA-seq of human cutaneous neurofibromas before and after selumetinib treatment implicates role of altered Schwann cell states, inter-cellular signaling, and extracellular matrix in treatment response. *Acta Neuropathol Commun*. 2024;12(1): 102. doi: 10.1186/s40478-024-01821-z
54. Нахушева Ф.И. Нейрофиброматоз I типа: краткий обзор и клинический случай. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024;2(2): 95–102. [Nakhushcheva FI. Neurofibromatosis type 1: brief review and clinical case. *Archives of pediatrics and pediatric surgery*. 2024;2(2): 95–102. (In Russ.)] doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-95-102.
55. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24(16): 2570–5. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8349
56. Baudou E, Chaix Y. The value of screening tests in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10): 2311–9. doi: 10.1007/s00381-020-04711-6

Информация об авторах

Бабушкин Александр Эдуардович – д.м.н., зав. отделом организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Гульназ Рансовна Сaitова – врач-офтальмолог взрослой консультативной поликлиники Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, lady_sai78-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7141-4858>

Information about the authors

Aleksandr E. Babushkin – Doctor of Science, head of the department of research and development organisation Ufa Eye Research Institute, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>.

Gulnaz R. Saitova – ophthalmologist of the adult consultative polyclinic department, lady_sai78-78@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7141-4858>.

Вклад авторов:

Бабушкин А.Э. – написание текста, редактирование.

Сaitова Г.Р. – сбор материала, анализ литературных источников.

Author's contribution:

Babushkin A.E. – writing the text, editing.

Saitova G.R. – collection of material, analysis of literary sources.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 15.07.2025

Переработана: 29.07.2025

Принята к печати: 4.08.2025

Originally received: 15.07.2025

Final revision: 29.07.2025

Accepted: 4.08.2025