Нейрофиброматоз 1-го типа и его осложнение – плексиформные нейрофибромы

Нейрофиброматоз 1-го типа – одно из наиболее распространенных среди редких наследственных нейрокожных заболеваний, встречающееся в популяции с частотой 1:2000–3000 новорожденных. В РФ ежегодно рождается около 530 детей с этой патологией. У 30–50 % из них могут появиться плексиформные нейрофибромы. В 85–90 % случаев такие опухоли неоперабельны, и более чем в половине случаев они способны приводить к серьезным осложнениям. В апреле 2019 г. в США, а в ноябре 2021 г. и в нашей стране был зарегистрирован первый в мире таргетный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа у детей старше 3 лет. Подробнее о плексиформных нейрофибромах и отечественном опыте применения таргетной терапии у детей с данной патологией рассказала в своей лекции невролог-эпилептолог, к.м.н. М.Ю. Дорофеева.*

Первые упоминания о нейрофиброматозе и заболеваемость

– Нейрофиброматозы (НФ) – это группа наследственных заболеваний, – рассказала М.Ю. Дорофеева, – характеризующихся множественными доброкачественными и реже злокачественными опухолями центральной и периферической нервной системы. С 2016 г. эта группа заболеваний разделяется на 3 нозологии: нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), НФ 2-го типа и шванноматоз. НФ относятся к факоматозам, или нейрокожным синдромам, так как большинство клинических проявлений затрагивают ткани нейроэктодермального происхождения. Сегодня мы обсудим первую группу этих заболеваний.

Упоминание о первом случае НФ прозвучало еще в XIII веке в Австрии. Первая же «История больного с необычно безобразной кожей», т. е. научное описание пациента, страдающего НФ, принадлежит Вильгельму Тилезиусу фон Тиленау, немецкому естествоиспытателю и врачу, члену Петербургской академии наук и судовому доктору в отряде, совершившем под командой Крузенштерна легендарную «русскую кругосветку» 1803–1806 гг.

Семейный случай НФ впервые описал Рудольф Вирхов в 1857 г., а через 5 лет его ученик и соотечественник, патологоанатом Фридрих фон Реклингхаузен в своей публикации «Множественные нейрофибромы кожи и их связь с множественными невромами» выделил НФ как отдельное заболевание. В настоящее время

вместо устаревшего названия «болезнь Реклингхаузена» используется термин «нейрофиброматоз 1-го типа».

Частота заболеваемости НФ1 не отличается в разных географических регионах и этнических группах. Женщины и мужчины болеют НФ1 одинаково часто. Болезнь манифестирует в раннем детстве и прогрессирует в течение жизни.

Последствия мутации гена *NF1*

– НФ1 является, – рассказала Марина Юрьевна, – аутосомно-доминантным заболеванием с полной пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Риск рождения ребенка с НФ1 у больного человека составляет 50 %. В то же время примерно 50 % случаев заболевания представляют приобретенные мутации.

– Обсуждаемая нами болезнь, – продолжила руководитель Федерального центра факоматозов, – вызывается мутацией в гене *NF1*. Ген *NF1* располагается на длинном плече хромосомы 17. В нем содержится информация, определяющая синтез одного из составляющих миелин гликопротеина – белка нейрофибромина. Ген *NF1* экспрессируется во всех тканях организма, однако наибольший уровень экспрессии отмечен в клетках нервной системы, мозгового вещества надпочечников, лейкоцитах и мужских половых органах.

При НФ1 в локусе 17-й хромосомы отмечены самые разные мутации и перестройки, причем более 80 %

*Марина Юрьевна Дорофеева – ведущий в нашей стране специалист по нейрофиброматозу и другим факоматозам. Она возглавляет Федеральный центр факоматозов, а нейрофиброматоз 1-го типа относится именно к этой группе патологий. Центр действует в рамках Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в составе ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

из них ведут к одному и тому же результату: начинается синтез нефункционального «усеченного» белка либо транскрипция вообще прекращается.

Нейрофибромин — цитоплазматический белок. Одна из многих его функций — инактивация путем перевода в неактивную форму белка-промотора RAS, который в свою очередь участвует в регуляции роста, пролиферации и миграции клеток.

Ген *NF1* является одним из основных генов — супрессоров опухолевого роста для примерно половины тканей организма — и в первую очередь тканей нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых и контролируется системой RAS.

Но белки RAS не единственные участники данного сигнального пути. Его полное название — «сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK», и он представляет собой цепочку протеинкиназных белков, которая передает сигнал от рецептора на поверхности клетки в ее ядро к ДНК. Активация этого пути начинается, когда сигнальная молекула связывается с рецептором на поверхности клетки, и заканчивается, когда ДНК в ядре экспрессирует белки, вызывающие клеточное деление.

Мутация гена *NF1* приводит к синтезу аномального нейрофибромина или прекращению выработки этого белка-онкосупрессора, из-за чего нарушается регуляция сигнального пути Ras-Raf-MEK-ERK и начинается неконтролируемая пролиферация клеток.

— При повреждении гена *NF1* в одной из хромосом 17-й пары, — уточнила эксперт, — только половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной. В результате отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Однако оставшийся неповрежденным аллельный (находящийся в парной хромосоме) ген *NF1* еще продолжает синтез нормального нейрофибромина. Тогда возникают доброкачественные новообразования. Выраженность клинических проявлений НФ1 определяется состоянием общего противоопухолевого иммунитета и может варьировать в широких пределах. Но все же речь еще идет о доброкачественной опухоли. А вот в случае утраты вследствие мутации парного аллельного нормального гена *NF1* начинается бурный неконтролируемый рост клеток.

Клинические проявления нейрофиброматоза 1-го типа

— Определяющим признаком НФ1, — подчеркнула эксперт, — являются доброкачественные опухоли нервной системы, растущие из оболочек периферических нервов, — нейрофибромы (кожные, подкожные и плексиформные). Но поскольку белок нейрофибромин, нормальная функция которого нарушена при данном заболевании, в теле человека выступает в роли буквально «мастера на все руки», клинические проявления НФ1 касаются не только нервной системы,

но и других систем организма. Поэтому мы всегда подчеркиваем, что НФ1 является полисистемным заболеванием.

К кожным проявлениям НФ1 относятся гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком», пятна по типу веснушек в нетипичных местах (подмышки, пах, под грудью); к офтальмологическим признакам — глиомы зрительного нерва, которые с ростом могут привести к нарушениям зрения вплоть до слепоты, и узелки Лиша (гамартомы радужной оболочки).

— Эпилептические приступы, — рассказала Марина Юрьевна, — головные боли, нарушения обучения, речи, памяти и внимания, расстройство аутистического спектра и интеллектуальная недостаточность — это последствия повреждения центральной нервной системы. Гипертония — самое частое кардиологическое расстройство при НФ1. Более грозное, но реже встречающееся осложнение — аномалии сердца и сосудов. Низкий рост, макроцефалия, дистрофический сколиоз, псевдоартроз и деформация костей — проявления повреждений костей скелета и опорно-двигательного аппарата. А раннее или отсроченное половое созревание наступает из-за поражения нейроэндокринной системы.

Критерии установления диагноза нейрофиброматоза 1-го типа

— Как видите, — сказала лектор, — НФ1 — полисистемное заболевание, и оно диагностируется на основании клинических признаков. В 1987 г. на основе консенсуса ведущих мировых экспертов были отобраны наиболее характерные признаки НФ1, и с их учетом выработаны первые диагностические критерии заболевания, которые были уточнены в 2021 г.

Итак, у детей здоровых родителей для диагностирования НФ необходимо выявить 2 или более следующих симптомов:

- 6 и более гиперпигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном;
- множественные, похожие на веснушки, пигментные пятна в подмышечной и/или паховой области;
- 2 и более нейрофибром любого типа или 1 плексиформную нейрофибром;
- глиому зрительных нервов;
- 2 и более узелков Лиша на радужной оболочке глаза или столько же аномалий сосудистой оболочки глаза (хороидальные гамартомы);
- костные аномалии: дисплазии клиновидной или большеберцовой кости либо образование ложного сустава длинной трубчатой кости;
- гетерозиготную мутацию в гене *NF1*, обнаруживаемую в ткани без видимых клинических признаков.

Для ребенка, чьи родители страдают НФ1, заболевание диагностируется при наличии только 1 из вышеперечисленных критериев.

Молекулярно-генетическая диагностика

Так как НФ1 — заболевание, прогрессирующее с возрастом, у младенцев и детей раннего возраста фенотип на момент осмотра может еще не сформироваться. Очень часто единственным симптомом у них являются пятна цвета «кофе с молоком», к которым впоследствии могут добавиться пятна по типу веснушек. Все остальные признаки НФ1 обычно появляются позднее. Например, кожные нейрофибромы обычно возникают в подростковом возрасте, а у взрослых их число и размеры могут увеличиваться. Нарушения речи и двигательной функции выявляют, как правило, после 2–5 лет, задержку полового созревания — после 13–15 лет.

— Для уточнения диагноза НФ1 у детей раннего возраста, — пояснила М.Ю. Дорофеева, — рекомендована молекулярно-генетическая диагностика, направленная на поиск патогенной мутации в гене *NF1*. Но поскольку спектр патогенных мутаций при НФ1 представлен не только точковыми мутациями, но и изменениями копийности участков ДНК, протокол молекулярно-генетической диагностики включает методы, позволяющие выявить мутации различного размера. Для поиска точечных мутаций в гене *NF1* используются высокопроизводительное параллельное секвенирование и секвенирование по Сэнгеру, а для выявления протяженных делеций и инсерций — мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов, хромосомный микроматричный анализ или флуоресцентная гибридизация *in situ*.

Плексиформные нейрофибромы, их особенности и осложнения

— Остановлюсь теперь подробнее на плексиформных нейрофибромах (ПН), — сообщила эксперт. — Эти опухоли оболочек нервов периферической нервной системы развиваются примерно в 30–50 % случаев НФ1. Изначально они всегда доброкачественные, но риск озлокачествления у них достаточно высок и достигает 10 %. ПН могут быть выявлены при рождении. Они могут характеризоваться крупными размерами, диффузным ростом с вовлечением нервных узлов, сплетений и ветвей и нередко — сдавливанием окружающих тканей: костей скелета, мышц, кожи, близлежащих сосудов и органов. У детей до 15 лет скорость роста ПН может превышать 20 % в год. ПН растут по ходу периферических нервов и могут локализоваться в любой области тела за исключением центральной нервной системы.

У 55 % детей опухоли вызывают различные осложнения, поскольку могут сдавливать нервные стволы и окружающие ткани, нарушая их функцию. Частыми осложнениями ПН являются болевой синдром, неврологические симптомы (онемение и/или паралич мышц), двигательные расстройства и косметические дефекты. Наиболее же тяжелые осложнения ПН на-

ступают при интракраниальной локализации, а также при сдавлении органов грудной или брюшной полости.

«Золотым стандартом» диагностики ПН считается магнитно-резонансная томография.

— При наличии косметических дефектов, болевого синдрома, неврологической симптоматики, нарушений функции внутренних органов и других осложнений, — уточнила докладчик, — опухоль признается симптоматической, и пациенту может быть рекомендовано хирургическое лечение. Поскольку ПН растут вдоль нервных стволов и могут распространяться на окружающие ткани и органы, попытка полного хирургического удаления ПН может привести к повреждению нервов и сосудов, что может вызвать сильное кровотечение или развитие новых неврологических симптомов. Поэтому операбельными считаются не более 10–15 % ПН.

Блокировка сигнального пути как новый метод терапии плексиформных нейрофибром

В 2020 г. в США был зарегистрирован первый таргетный препарат, вызывающий длительное уменьшение объема ПН, — селуметиниб. Он был одобрен для терапии детей в возрасте от 2 до 18 лет с НФ1 и неоперабельными ПН. В ноябре 2021 г. селуметиниб был зарегистрирован и в России для применения у детей от 3 до 18 лет с симптоматическими неоперабельными ПН.

— Селуметиниб, — пояснила докладчик, — это пероральный низкомолекулярный ингибитор 2 протеинкиназ MEK 1-го и 2-го типа, участников сигнального пути Ras-Raf-MEK-ERK. Этот путь задействован не только при НФ1, но и при ряде других опухолевых заболеваний. Подавление обеих протеинкиназ MEK приводит к ингибированию следующего звена, а именно ERK-фосфорилирования. Тогда весь сигнальный путь перестает работать. Блокируются пролиферация и выживание опухолевых клеток, что приводит к уменьшению объема ПН, а также к снижению выраженности симптомов, вызванных ростом опухолей.

Применение селуметиниба для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей с нейрофиброматозом 1-го типа

Эффективность и безопасность селуметиниба оценивали в открытом многоцентровом несравнительном клиническом исследовании II фазы SPRINT с участием 50 детей в возрасте от 2 до 18 лет (медиана возраста — 10,2 года) с НФ1 и неоперабельными ПН, приводящими к значимым осложнениям. ПН локализовались на туловище, конечностях, голове и шее. У детей было зарегистрировано от 1 до 5 осложнений, ассоциированных с опухолью: значимые косметические дефекты (88 % случаев), двигательная дисфункция (66 %), болевой синдром (52 %), дисфункция дыхательных путей (32 %),

дисфункция мочевого пузыря/кишечника (20 %), нарушения зрения (20 %).

Пациенты принимали селуметиниб непрерывно 28-дневными курсами в дозе 25 мг/м² по 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана частота объективного ответа, под которой подразумевалось число пациентов с полным ответом (исчезновением целевых ПН) или с подтвержденным частичным ответом (уменьшением объема ПН на 20 % и более по сравнению с исходным уровнем, сохраняющемся при повторном обследовании, проведенном не ранее чем через 3 мес с момента регистрации частичного ответа).

К таргетным (целевым) ПН, согласно критериям REINS, относили наиболее клинически значимые опухоли, отобранные для оценки действия селуметиниба. Их объем определялся с помощью магнитно-резонансной томографии и должен был составлять не менее 3 см³ или 3 см в одной плоскости. Медиана объема целевой ПН на исходном этапе составила 487 (5–3820) мл.

– Уменьшение объема таргетных очагов на 20 % и более, сохраняющееся более 3 мес, – рассказала лектор, – было достигнуто у 68 % детей. Выживаемость без прогрессирования через 3 года от начала лечения составила 84 % и 68 % – после 5 лет терапии. Среди пациентов с подтвержденным частичным ответом у 56 % длительность ответа превысила 12 мес. Медиана времени до первого ответа на терапию составила 8 мес, а до наилучшего ответа – 16 мес. Также у 68 % больных получено улучшение в отношении по крайней мере 1 ПН-ассоциированного осложнения. Через 12 мес лечения 48 % детей и 58 % родителей отметили клинически значимое улучшение качества жизни. Медиана длительности ответа и медиана выживаемости без прогрессирования еще не достигнуты, исследование продолжается.

Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были рвота (80 %), повышение активности креатинфосфокиназы крови (76 %), сухость кожи (68 %), диарея (66 %), тошнота (60 %), акнеформный дерматит (60 %), боль в животе (56 %), утомляемость (46 %), макулопапулезный дерматит (34 %). Большинство нежелательных явлений селуметиниба относились к I–II степени тяжести.

Опыт Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

– В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в течение многих лет наблюдаются дети с НФ1 и другими факотомозами, – сообщила М.Ю. Дорофеева. – В программе раннего доступа до регистрации селуметиниба в РФ мы наблюдали 30 детей с НФ1 и неоперабельными симптоматическими ПН. На сегодняшний день проанализированы данные 20 пациентов, которые принимали препарат с февраля 2021 г.

Медиана возраста детей составила 9 лет, медиана длительности анамнеза НФ1 до начала терапии – 4,5 года. У 6 детей в анамнезе уже были оперативные вмешательства, связанные с осложнениями ПН. Медиана объема ПН до начала терапии составила 6 мл. ПН-ассоциированные осложнения со стороны орбиты и органов зрения были самыми частыми и наблюдались у 13 детей, болевой синдром – у 7 детей. Также причиной назначения селуметиниба были осложнения ПН в виде косметических дефектов, болевого синдрома, дисфагии, снижения слуха и дыхательной дисфункции.

Медиана длительности терапии селуметинибом у детей составила 13 мес. Стабилизация состояния наблюдалась у 16 (80 %) детей, а частичный ответ на терапию – у 2 (10 %). На фоне терапии выраженность симптомов, ассоциированных с ПН, уменьшилась у 7 (35 %) пациентов. Так, например, болевой синдром стал менее выраженным или купировался полностью у 25 % пациентов. Общее число нежелательных явлений на фоне терапии селуметинибом составило 65, все они были отнесены к I–II степени тяжести.

– Мы с коллегами, – подчеркнула Марина Юрьевна, – оценили эффективность селуметиниба как противоопухолевого препарата и его приемлемый профиль безопасности. Мы убеждены, что появление таргетной терапии обеспечит смену парадигмы оказания медицинской помощи детям с этим тяжелым заболеванием. В марте 2021 г. под председательством академика РАН С.И. Куцева и члена-корреспондента РАН А.А. Масчана состоялся экспертный совет по проблемам диагностики и лечения пациентов с ПН. Мне бы очень хотелось, чтобы принятую нами после дискуссии на этом совете резолюцию удалось как можно скорее воплотить в жизнь. В резолюции представлено наше видение оптимальной «дорожной карты» пациента с НФ1, внедрение которой в практику поможет врачам, детям и их родителям бороться с этим тяжелым заболеванием.

Экспертный совет по ведению пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа и его результаты

На экспертном совете по ведению пациентов с ПН обсуждались наиболее актуальные проблемы борьбы с НФ1 в России. По каждой из них были сформулированы выносимые на утверждение предложения. После коллегиального обсуждения таких предложений была принята резолюция совета. Вот ее основные положения:

Селуметиниб должен быть рассмотрен для включения в льготные списки Минздрава России (в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения) и в список орфанных препаратов, закупаемых фондом «Круг добра».

Необходимо разработать клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с НФ1.

Документ должен учитывать необходимость дифференцированного подхода к терапии НФ1 и содержать четкие критерии выбора методов лечения и среди них — назначения селуметиниба. Рекомендации предлагается сформировать во взаимодействии с мультидисциплинарной командой специалистов с привлечением Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ) в качестве организации, выполняющей интегрирующую функцию.

В настоящее время отсутствуют федеральный регистр пациентов с НФ1 и само понятие маршрутизации таких больных. Это препятствует получению пациентами полного спектра рекомендованных медицинских услуг. Критичной представляется ситуация в регионах, где у пациентов отсутствует доступ к специалистам необходимого профиля. Поэтому необходимо создать полноценный медицинский регистр пациентов и в регионах сформировать мультидисциплинарные

команды специалистов по ведению пациентов с НФ1. Состав данных команд должен включать врачей, обеспечивающих своевременную диагностику, наблюдение больных, курацию осложнений, психологическую поддержку (невролог, онколог, генетик, офтальмолог, дерматолог, эндокринолог, ортопед, кардиолог, стоматолог, нейрохирург, общий хирург, пластический хирург и психотерапевт).

Экспертный совет фонда «Круг добра» в ноябре 2021 г. впервые одобрил выделение средств для обеспечения селуметинибом детей с НФ1 и симптоматическими неоперабельными ПН. Наши первые пациенты с НФ1 в январе 2022 г. получили возможность лечиться селуметинибом. На конец апреля 2023 г. фонд обеспечил селуметинибом уже 278 детей с НФ1. Разработка первых отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению НФ1 уже идет полным ходом, завершить эту работу планируется до конца 2023 г.

Материал подготовил к.м.н. Александр Рылов.