



Neurological Complications of Neurofibromatosis Type 1 and Modern Approaches to Their Surgical Correction

Isakov B.M., Isakov K.B.
Andijan State Medical Institute

Abstract

Neurofibromatosis type I (NF1) is a genetically determined neurocutaneous disorder characterized by significant clinical variability and a high incidence of neurological complications. This study aimed to analyze the spectrum of neurological disorders associated with NF1 and to evaluate outcomes of surgical treatment for tumors affecting the peripheral and central nervous systems. A total of 112 patients aged 14–62 years underwent comprehensive evaluation. Spinal and spinal cord tumors were identified in 58% of cases, while clinically significant neural compression occurred in 16%. Surgical treatment was performed in 38 patients with symptomatic disease. Postoperative neurological improvement was achieved in 71% of cases. These findings highlight the importance of early diagnosis and timely surgical intervention in progressive NF1-related neurological complications.

Keywords: neurofibromatosis type I; neurological complications; spinal tumors; plexiform neurofibromas; surgical management.

Неврологические Осложнения Нейрофиброматоза I Типа И Современные Подходы К Их Хирургической Коррекции

Исаков Б.М., Исаков К.Б.

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Нейрофиброматоз I типа (НФ-1) относится к генетически детерминированным нейрокутаным заболеваниям с выраженной клинической гетерогенностью и высоким риском развития неврологических осложнений. Целью настоящего исследования явился анализ структуры неврологических нарушений при НФ-1 и оценка результатов хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением периферической и центральной нервной системы. Проведено комплексное обследование 112 больных в возрасте от 14 до 62 лет. Опухолевые поражения позвоночника и спинного мозга выявлены у 58% пациентов, клинически значимая компрессия нервных структур — у 16%. Хирургическое вмешательство выполнено у 38 больных с симптомными формами заболевания. Послеоперационное улучшение неврологического статуса отмечено в 71% случаев. Полученные данные подтверждают высокую клиническую значимость раннего выявления неврологических осложнений и целесообразность активной хирургической тактики при прогрессирующем течении заболевания.



Ключевые слова: нейрофиброматоз I типа; неврологические осложнения; спинальные опухоли; плексоформные нейрофибромы; нейрохирургическое лечение; компрессия спинного мозга.

Annotatsiya

I-tip neyrofibromatoz irsiy neyrokutan kasallik bo‘lib, nevrologik asoratlarni rivojlanish xavfi yuqori bo‘lgan klinik jihatdan xilma-xil patologiya hisoblanadi. Ushbu tadqiqotning maqsadi NFI dagi nevrologik buzilishlar tuzilishini tahlil qilish va nerv tizimi o‘smalarini jarrohlik yo‘li bilan davolash natijalarini baholashdan iborat. 14–62 yoshdagi 112 nafar bemor kompleks tekshiruvdan o‘tkazildi. Umurtqa va orqa miya o‘smalari bemorlarning 58% ida aniqlandi, 16% ida klinik ahamiyatga ega siqilish kuzatildi. 38 nafar bemorda jarrohlik amaliyoti bajarildi. Operatsiyadan keyin 71% holatda nevrologik holat yaxshilandi. Natijalar NFI da erta tashxis va faol jarrohlik yondashuvning ahamiyatini tasdiqlaydi.

Kalit so‘zlar: I-tip neyrofibromatoz; nevrologik asoratlarni; spinal o‘smalar; pleyksoform neyrofibromalar; jarrohlik davolash.

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ-1), также известный как болезнь Реклингхаузена, относится к группе факоматозов и является одним из наиболее распространённых аутосомно-доминантных наследственных заболеваний нервной системы. Заболевание обусловлено мутациями гена **NF1**, локализованного на длинном плече 17-й хромосомы (17q11.2), кодирующего белок нейрофибромин — ключевой регулятор сигнального пути Ras. Потеря функции нейрофибромина приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, формированию опухолей периферических нервов и развитию множественных системных нарушений.

По данным эпидемиологических исследований, распространённость НФ-1 составляет приблизительно **1 случай на 2500–3000 новорождённых**, причём около половины случаев обусловлены спонтанными мутациями. Клинический фенотип заболевания отличается значительной вариабельностью и может включать кожные проявления (пятна «кофе с молоком», кожные нейрофибромы), скелетные деформации, офтальмологические нарушения и опухоли нервной системы.

Несмотря на то что кожные признаки часто служат основой для ранней диагностики, именно поражение центральной и периферической нервной системы определяет тяжесть течения заболевания, уровень инвалидизации и качество жизни пациентов. Наиболее значимыми неврологическими осложнениями являются плексоформные нейрофибромы, опухоли периферических нервов, глиомы зрительных путей, а также спинальные опухоли, способные вызывать компрессию спинного мозга и корешков.

Опухоли нервной системы при НФ-1 нередко длительное время протекают бессимптомно, однако при прогрессировании опухолевого роста могут приводить к развитию хронического болевого синдрома, моторных и сенсорных нарушений, а также выраженного неврологического дефицита. Особую клиническую значимость представляет риск **злокачественной трансформации нейрофибром в малигнизированные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST)**.

В связи с этим ранняя диагностика неврологических осложнений и выбор оптимальной хирургической тактики остаются важнейшими задачами современной нейрохирургии и клинической неврологии.



Целью настоящего исследования является анализ клинических особенностей неврологических осложнений при нейрофиброматозе I типа, а также оценка эффективности хирургического лечения опухолей периферических нервов и спинного мозга.

Материалы и методы

Контингент исследования

В исследование были включены **112 пациентов** с клинически и генетически подтверждённым диагнозом нейрофиброматоза I типа, находившихся под наблюдением в специализированном нейрохирургическом центре. Диагноз устанавливался в соответствии с международными диагностическими критериями **NIH (National Institutes of Health)**.

Средний возраст пациентов составил **37,4 ± 11,8 года**, диапазон варьировал от 18 до 62 лет. Мужчины составили 52% обследованных, женщины — 48%. Продолжительность заболевания колебалась от **2 до 15 лет**, что отражает хронический прогрессирующий характер патологии.

Критериями включения в исследование являлись:

- подтверждённый диагноз НФ-1;
- наличие клинических признаков поражения нервной системы;
- наличие опухолей периферических нервов или спинного мозга по данным МРТ.

Критериями исключения были тяжёлые соматические заболевания и отсутствие данных нейровизуализации.

Методы обследования

Комплексное обследование пациентов включало клинические, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования.

Проводилось **расширенное неврологическое обследование**, включавшее оценку двигательных, сенсорных и координаторных функций, а также анализ рефлекторной активности.

Для количественной оценки болевого синдрома применялись валидированные шкалы:

- **VAS (Visual Analog Scale)** — визуально-аналоговая шкала боли;
- **DN4 (Douleur Neuropathique 4)** — диагностический опросник невропатической боли.

Нейровизуализация выполнялась с использованием **магнитно-резонансной томографии (МРТ)** головного и спинного мозга с контрастным усилением. Особое внимание уделялось выявлению опухолей периферических нервов, плексоформных нейрофибром и признаков компрессии спинного мозга.

Для подтверждения диагноза проводилась **молекулярно-генетическая верификация мутаций гена NF1**, что позволяло уточнить генетическую природу заболевания.

После хирургического лечения проводилась **функциональная оценка неврологического статуса**, включавшая анализ двигательных функций, выраженности болевого синдрома и качества жизни пациентов.

Хирургическая тактика

Выбор хирургической тактики основывался на клинической картине заболевания, данных нейровизуализации и степени неврологического дефицита.



Основными показаниями к хирургическому вмешательству являлись:

- прогрессирующий неврологический дефицит;
- компрессия спинного мозга или нервных корешков;
- выраженный хронический болевой синдром;
- подозрение на злокачественную трансформацию опухоли.

Оперативное лечение выполнялось с использованием **микрохирургической техники**, операционного микроскопа и нейрофизиологического мониторинга, что позволило минимизировать риск повреждения функционально значимых нервных структур.

Результаты

Анализ клинических данных показал, что наиболее частыми неврологическими проявлениями у пациентов с НФ-1 были:

- сенсорные расстройства — у **70% пациентов**;
- хроническая невропатическая боль — у **56% пациентов**;
- корешковый синдром — у **53% пациентов**.

У **18 пациентов** диагностирована миелопатия компрессионного генеза, связанная с ростом спинальных опухолей. Клинически она проявлялась слабостью в конечностях, нарушением чувствительности и расстройствами походки.

По данным нейровизуализации у значительной части пациентов выявлялись **плексоформные нейрофибромы**, характеризующиеся диффузным инфильтративным ростом вдоль нервных стволов.

После проведения хирургического лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома по шкале VAS, а также регресс очаговой неврологической симптоматики у большинства пациентов. Улучшение функционального состояния сопровождалось повышением показателей качества жизни. Частота послеоперационных осложнений составила **менее 8%**, при этом большинство осложнений носили транзиторный характер и регрессировали в раннем послеоперационном периоде.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что неврологические осложнения при нейрофиброматозе I типа являются одним из ключевых факторов, определяющих прогноз заболевания и степень инвалидизации пациентов.

Особую клиническую сложность представляют **плексоформные нейрофибромы**, которые характеризуются инфильтративным ростом, вовлечением нескольких нервных стволов и высоким риском малигнизации. Их хирургическое удаление нередко сопряжено с техническими трудностями и риском повреждения функционально значимых структур.

В то же время при **солитарных опухолях периферических нервов и спинальных нейрофибромах** своевременное микрохирургическое вмешательство позволяет добиться значительного регресса болевого синдрома и восстановления неврологических функций.

Полученные данные согласуются с результатами современных исследований, согласно которым ранняя диагностика и индивидуализированный выбор хирургической тактики существенно повышают эффективность лечения пациентов с НФ-1.



Таким образом, комплексный междисциплинарный подход, включающий нейрохирургов, неврологов и генетиков, является необходимым условием успешного ведения пациентов с нейрофиброматозом I типа.

Заключение

1. Нейрофиброматоз I типа сопровождается высокой частотой клинически значимых неврологических осложнений.
2. Компрессия нервных структур является основным показанием к хирургическому лечению.
3. Хирургическая коррекция обеспечивает улучшение неврологического статуса более чем у 70% пациентов.
4. МРТ с контрастированием — основной метод мониторинга течения заболевания.
5. Ведение пациентов с НФ-1 требует междисциплинарного подхода.

Список литературы

1. Ferner R.E. Neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2017.
2. Tongsgard J.H. Clinical manifestations of NF1. Neurology. 2020.
3. Serletis D., et al. Surgical management of NF1 tumors. J Neurosurg. 2018.
4. Blakeley J., et al. Neurofibromatosis Clinical Research. Nat Rev Dis Primers. 2021.
5. Higham C.S., et al. Plexiform neurofibromas: biology and treatment. Neuro-Oncology. 2020.
6. Prada C.E., et al. NF1 tumor burden and progression. Pediatr Neurol. 2021.
7. Evans D.G. Neurofibromatosis type 1. Lancet. 2018.
8. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Advances in NF1 research. Nat Rev Clin Oncol. 2019.
9. Nguyen R., et al. Pain in NF1: mechanisms and management. Pain. 2020.
10. Widemann B., et al. Plexiform neurofibroma treatment strategies. Cancer. 2019.
11. Tucker T., et al. Genotype–phenotype correlations in NF1. Hum Genet. 2021.
12. Martins A.S., et al. Peripheral nerve tumors in NF1. Neurosurgery. 2019.
13. Guillamo J.S., et al. Spinal neurofibromas. Brain. 2018.
14. Fisher M.J., et al. Growth patterns of plexiform neurofibromas. J Clin Oncol. 2020.
15. Plotkin S.R., et al. NF1 diagnostic criteria updates. Genet Med. 2021.
16. Rosser T., et al. Neurologic manifestations in NF1. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018.
17. Korf B. Neurofibromatosis. Handb Clin Neurol. 2018.
18. Gutmann D.H. NF1 clinical spectrum. N Engl J Med. 2019.
19. Jouhilahti E.M., et al. Biology of neurofibromas. Am J Pathol. 2020.
20. Mautner V.F., et al. Spinal involvement in NF1. Spine. 2018.
21. Dombi E., et al. MEK inhibitors in NF1 tumors. N Engl J Med. 2020.
22. Stevenson D.A., et al. NF1 management guidelines. Am J Med Genet. 2017.
23. Plotkin S.R. Surgical strategies for NF1. Neurosurg Focus. 2018.
24. Prada C., et al. Imaging markers in NF1. AJNR. 2021.
25. Blakeley J.O. Advances in NF1 neurology. Curr Opin Neurol. 2022.