

УДК 617.73

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА

Гончаренко В.А.

старший преподаватель,

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Гончаренко А.В.

Кандидат медицинских наук, доцент

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Федосеева И.Ф.

Кандидат медицинских наук, доцент

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Попонникова Т.В.

Доктор медицинских наук, профессор

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Аннотация: В данном обзоре дается представление о спектре нейроофтальмологических проявлений и осложнений нейрофиброматоза 1 типа и современных подходах к оценке их диагностического и прогностического значения. Повышение осведомленности врачей различного профиля о диагностических критериях данной патологии может способствовать ранней диагностике, повышению качества медико-генетического консультирования и организации медицинского и социального сопровождения пациентов. Учитывая высокую частоту и специфичность, офтальмологические симптомы играют важную роль в диагностике, скрининге и мониторинге нейрофиброматоза 1 типа.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, хориоидальные аномалии, оптическая глиома, ретиальная астроцитарная гамартома

***OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS
OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1***

Goncharenko V.A.

Senior Lecturer

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Goncharenko A.V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Fedoseeva I.F.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Poponnikova T.V.

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Abstract: This review provides an overview of the spectrum of neuro-ophthalmological manifestations and complications of neurofibromatosis type 1 and modern approaches to assessing their diagnostic and prognostic significance. Increasing awareness of doctors of various profiles about the diagnostic criteria of this pathology can contribute to early diagnosis, improving the quality of medical and genetic counseling and organizing medical and social support for patients. Given the

high frequency and specificity, ophthalmological symptoms play an important role in the diagnosis, screening and monitoring of neurofibromatosis type 1.

Key words: neurofibromatosis, choroidal anomalies, optic glioma, retinal astrocytic hamartoma.

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) — моногенное аутосомно-доминантное заболевание с популяционной частотой 1:2500–3000, также известное как болезнь Реклингхаузена, является факоматозом с мультисистемными прогрессирующими поражениями и генетической предрасположенностью к развитию неопластических процессов вследствие мутации в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин [14]. НФ1 характеризуется фенотипической изменчивостью и непредсказуемым течением. Клиническая картина зависит от возраста, что затрудняет диагностику, особенно в первые годы жизни, когда пенетрантность еще неполная, и типичный для НФ1 симптомокомплекс не сформирован. Среди наиболее распространенных проявлений – кожные (в виде характерных пигментных пятен), неврологические (опухоли центральной и периферической нервной системы, эпилептический синдром, задержка психического и речевого развития, когнитивные нарушения), плексиформные нейрофибромы, скелетные дисплазии [14]. Данное заболевание может быть ассоциировано с некоторыми формами офтальмопатологии, включая узелки Лиша радужной оболочки глаза, глиомы зрительного пути, ретинальные астроцитарные гамартомы, хориоидальные аномалии, нейрофибромы глазницы и век, пятна цвета кофе с молоком на веках. Диагноз НФ1 основан на недавно пересмотренных клинических и генетических критериях [14]. Вовлечение в патологический процесс органа зрения в настоящее время рассматривается с диагностических, прогностических позиций и имеет самостоятельное клиническое значение, оказывая влияние на адаптационный потенциал и уровень

социализации пациентов при утрате зрительных функций [1, 2, 4]. Высокая степень изменчивости клинической картины и коморбидности определяют необходимость координированного междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с НФ1 [2, 3].

В данном обзоре дается представление о спектре нейроофтальмологических проявлений и осложнений НФ1, современных подходах к оценке их диагностического и прогностического значения. Проведен поиск и анализ литературы, касающейся нейроофтальмологических аспектов НФ1 по состоянию на 1 июля 2025 года, с использованием баз данных РИНЦ, Scholar, PubMed и Scopus.

Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют о том, что по меньшей мере у 15–20% детей с НФ1 диагностируется глиома зрительного пути и более чем у половины из них наблюдается снижение зрения [10]. В настоящее время не существует эффективной терапии для восстановления или даже стабилизации потери зрительных функций у лиц, страдающих глиомами зрительного пути. Отсутствие общепризнанных прогностических маркеров, вариабельность течения опухоли и состояния визуальных функций усложняют клиническое ведение этого вида новообразований. Лечение симптоматической глиомы зрительного пути недостаточно стандартизировано. Кроме того, определение остроты зрения как наиболее важного параметра последующего мониторинга часто бывает затруднительным, особенно у детей [10]. Согласно данным Friedrich R.E. с соавт., преобладающим клиническим признаком симптоматической глиомы зрительного пути является снижение остроты зрения. С высокой частотой отмечаются косоглазие (25%), экзофтальм (23%) и амблиопия (21%) с последующим развитием эндокринных нарушений (15%). Однако эти признаки не различались по тяжести и частоте между пациентами, получающими лечение, и находившимися под медицинским наблюдением без активных медикаментозных и хирургических вмешательств. Таким образом, подтвердить влияние терапии на зрение у пациентов с глиомами зрительного

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

пути, не удалось [10]. Наблюдающиеся при НФ1 субклинические изменения зрительных путей, независимо от наличия глиомы, связаны с основной ролью нейрофибромина в процессе миелинизации и могут быть исследованы на основе электрофизиологических методов и оптической когерентной томографии (ОКТ) [10]. В последние годы при НФ1 были выявлены новые глазные проявления, описательно называемые «хориоидальными аномалиями», «гиперпигментированными пятнами» и «ретиальными сосудистыми аномалиями» [16]. Хориоидальные аномалии (ХА) выглядят как яркие пятнистые узелки, которые обнаруживаются с частотой до 100% при НФ1 с помощью ОКТ. Из-за своей высокой специфичности и чувствительности к НФ1, они были добавлены в качестве критерия офтальмологической диагностики НФ1 как альтернатива узелкам Лиша и рассматриваются как потенциальный высокоспецифичный и чувствительный биомаркер для скрининга [16]. Хотя ХА являются важными критериями офтальмологической диагностики НФ1, гистологические корреляты остаются спорными [15]. Среди дополнительных глазных проявлений, связанных с НФ1, в настоящее время рассматриваются ретиальные микрососудистые аномалии. Клиническое значение нового признака в виде гиперпигментированных пятен глазного дна находится на этапе активного изучения наряду с достижениями в молекулярной диагностике [16].

Связь между наличием ХА и зрительными функциями остается неизвестной. Estrela T. с соавт. исследовали взаимосвязь остроты зрения с наличием, количеством, общей площадью ХА и толщиной внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток у детей с оптическими глиомами, связанными с НФ1. Результаты исследований обоих глаз у 41 ребенка подтвердили, что ни параметры визуальных функций, ни показатели ОКТ не были связаны с наличием, количеством или общей площадью ХА [8]. Оценка долгосрочного естественного течения ХА проведена Cosmo E. с соавт. в большой детской популяции НФ1 на 99 глазах 53 пациентов, учитывая их

прогрессирование по количеству и размерам путем визуализации в инфракрасном диапазоне [7]. Морфологические характеристики ХА были нормализованы по размерам диска зрительного нерва с учетом процесса роста глаза. Количество и размеры ХА значительно увеличились во время наблюдения независимо от возраста пациента. Cosmo E. с соавт. привели доказательства того, что у детей с НФ1 ХА изменяются с течением времени, увеличиваясь как по количеству, особенно в раннем возрасте, так и по размерам, независимо от физиологического роста глаза. Увеличение размеров ХА является медленным процессом, который остается постоянным в течение периода детства [7].

Наблюдения естественного течения хориоидальных нейрофибром при НФ1 проведены Chilibeck С.М. с соавт. Ретроспективный анализ 106 пациентов, направленных на офтальмологический мониторинг НФ1, показал, что хориоидальные нейрофибромы присутствовали у 75,7% пациентов с установленным диагнозом. У 13,5% они были обнаружены при отсутствии или до появления узелков Лиша. У трети пациентов наблюдалось прогрессирование размера и количества хориоидальных нейрофибром. Как ранний, часто встречающийся и прогрессирующий признак НФ1 ХА представляют собой дополнительный инструмент для диагностики НФ1 у детей раннего возраста [6]. Узелки Лиша встречаются у более чем 95% взрослых с НФ1 и менее чем у половины детей младше 5 лет [6, 7]. Формированию узелков Лиша предшествует появление ХА, появляющихся в виде ярких пятнистых областей, обнаруживаемых с помощью ОКТ, и идентифицированных как дополнительный офтальмологический критерий для диагностики НФ1 [6, 7].

Исследования распространенности ХА и узелков Лиша у детей, которые соответствовали только клиническим диагностическим критериям, и у детей с молекулярно подтвержденным диагнозом НФ1 показали, что ХА наблюдались чаще, чем узелки Лиша у детей с НФ1 независимо от возраста и статуса молекулярного подтверждения диагноза. Поскольку ХА, обнаруженные на ОКТ, являются объективными биомаркерами НФ1, сочетание офтальмологического Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

обследования с ОКТ визуализацией может увеличить эффективность диагностического поиска НФ1 у детей. ХА более распространены и обнаруживаются раньше в детской популяции по сравнению с узелками Лиша, поэтому наличие ХА должно регулярно подтверждаться у детей с подозрением на НФ1 [9].

Moramarco A. с соавт. описали новый глазной признак, представленный очагами гипертрофического склероза, которые были обнаружены у 24,1% пациентов с НФ1 и визуально определялись при непрямой офтальмоскопии глазного дна, лазерной офтальмоскопии с ультрашироким полем, ОКТ в ближнем инфракрасном диапазоне, но они не были заметны при зеленом спектре офтальмоскопии в ультрашироком поле. Топографические и морфологические особенности пигментных изменений совпадали с уже изученными ХА, не коррелировали с возрастом, полом и степенью тяжести основного заболевания. Была продемонстрирована статистически значимая связь между наличием очагов гипертрофического склероза и нейрофибромами, а также ретинальными микрососудистыми аномалиями, связанными с НФ1 [18]. Наличие очагов гипертрофического склероза не является отрицательным прогностическим фактором заболевания. После мультимодальной визуализации продемонстрировано, что очаги гипертрофического склероза и ХА соответствовали одному и тому же типу поражения, а простая непрямая офтальмоскопия позволила провести скрининг гипертрофического склероза при НФ1 [18].

Необходимо отметить редкие нейроофтальмологические синдромы при НФ1, представленные в немногочисленных описаниях и важные с точки зрения повышения осведомленности врачей о клиническом разнообразии глазных проявлений факоматозов. Так, Mukit F.A. с соавт. описали клинический случай анизометропической амблиопии при изолированной односторонней макроофтальмии у пациентки с НФ1 при отсутствии опухоли. Механизм и динамика снижения зрительных функций до степени светоощущения в данном Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

случае остался невыясненным. Авторы подчеркивают важность раннего офтальмологического обследования у всех пациентов с НФ1 для оценки развития зрительных функций [19].

Fukunaga N. с соавт. представили наблюдение клинического случая двусторонней атрофии зрительного нерва у пациента с НФ1 без оптической глиомы, являющегося носителем мутации *de novo* p.Tyr628Ter гена *NF1*. На фоне НФ1 с 14 лет на протяжении семилетнего наблюдения прогрессировало снижение остроты зрения. Офтальмоскопия выявила бледность височных половин дисков зрительных нервов, что было подтверждено результатами ОКТ, указывающими на значительное двустороннее истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Связь между вариантами *NF1* и двусторонней атрофией зрительного нерва остается неясной, что требует дальнейшего исследования корреляций генотипа и фенотипа [11]. За последние десятилетия было зарегистрировано лишь несколько таких корреляций при НФ1 [14]. Santoro C. с соавт. исследовали наличие ХА у пациентов с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом НФ1 и заменой Arg1809, принадлежащих к четырем неродственным родословным. Ни у одного из обследованных субъектов не было выявлено ХА [20]. Это, вероятно, свидетельствует о генотип-фенотипической ассоциации и предполагает, что низкая частота как узелков Лиша, так и ХА может быть характерна для пациентов с НФ1 с заменами Arg1809 с менее тяжелым фенотипом и потенциально благоприятным прогнозом для качества жизни и ожидаемой продолжительности жизни. Известно, что мутация c.2970_2972del p.(Met992del) также приводит к доброкачественному фенотипу НФ1 в онкологическом аспекте, так как у пациентов обычно отсутствуют кожные, подкожные, плексиформные и спинальные нейрофибромы и другие злокачественные осложнения НФ1, в то время как когнитивный дефицит встречается относительно часто и является основной проблемой для социальной адаптации [2, 3]. Причина, по которой замена аргинина в позиции 1809 приводит

к отсутствию типичных офтальмологических признаков НФ1, до сих пор неизвестна [20].

Наблюдавшийся Stemmer-Rachamimov A.O. с соавт. 17-летний пациент с НФ 1 перенес энуклеацию левого глаза и субкутанную резекцию века по косметическим причинам. Этим вмешательствам предшествовали полная отслойка сетчатки и четыре операции по резекции мягкотканых объемных новообразований века и орбиты. В энуклеированном глазу выявлен массивный ретинальный глиоз с вовлечением отслоившегося слоя нейронов сетчатки, вместе фиброзным поражением вдоль хориоидеи. В хориоидее, цилиарном теле и радужной оболочке явной нейрофибромы не обнаружено, в то время как присутствовала эписклеральная нейрофиброма [21].

В современной литературе представлены данные гистологических исследований энуклеированных глаз пациентов с НФ1. Буфтальмические глаза с ранним началом глаукомы на одной стороне были клинически диагностированы у пациентов с гемифациальным нейрофиброматозом, который охватывал веко и орбиту. Гистологические исследования энуклеированных с косметической целью буфтальмических глаз с отсутствием зрительных функций выявили хориоидальные нейрофибромы, массивный ретинальный глиоз, хориоидальную злокачественную меланому, веретенообразное расширение зрительного нерва [17]. Результаты посмертных гистологических исследований 12 глаз 6 пациентов с НФ1, проведенные Stemmer-Rachamimov A.O. с соавт. показали множественные двусторонние меланоцитарные скопления различных размеров в сосудистой оболочке. Эти результаты свидетельствуют о том, что ХА, наблюдаемые на ОКТ, и гиперпигментированные пятна, наблюдаемые клинически у пациентов с НФ1, являются проявлениями мультифокальных хориоидальных меланоцитарных кластеров, соответствующих хориоидальным меланоцитарным гамартомам. Множественные узелки Лиша, обнаруженные во всех глазах, имели морфологические характеристики, которые отличались от хориоидальных гамартром. Таким образом, хотя ХА и узелки Лиша являются

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

меланоцитарными гамартомами, существуют четкие фенотипические различия в их морфологии [15, 21].

НФ1 в сочетании с закрытоугольной глаукомой встречается редко и легко пропускается в клинических условиях, особенно у детей. Ранняя диагностика и лечение могут дать хорошие результаты. В описании Jiang M. с соавт. сообщают о случае односторонней закрытоугольной глаукомы у 5-летней девочки с НФ1 с большим подкожным мягкотканым новообразованием и множественными пятнами цвета кофе с молоком. Узелки Лиша были обнаружены на обоих глазах. В правом глазу наблюдался выворот зрачкового края радужки в верхней и нижней половине. Магнитно-резонансная томография черепа и глазницы не выявила никаких отклонений. Проведенная трабекулэктомия позволила стабилизировать внутриглазное давление [12].

Ретинальная астроцитарная гамартома является редкой находкой при НФ1. Эта опухоль может быть связана с факоматозами или возникать спорадически. При НФ1 опухоль имеет перипапиллярную локализацию и демонстрирует клинически непредсказуемое поведение, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение с использованием мультимодальной визуализации. Abdolrahimzadeh S. с соавт. описали клинический случай 65-летнего пациента с ретинальной астроцитарной гамартомой, ассоциированной с NF1. При осмотре переднего сегмента были выявлены двусторонние узелки Лиша. По результатам ОКТ выявлены хориоидальная гамартома, микрососудистые изменения сетчатки и увеличенные хориоидальные сосуды в обоих глазах, в правом глазу обнаружена перипапиллярная ретинальная астроцитарная гамартома [5]. Nadjistilianou T. с соавт. представили клинические доказательства одновременного наличия астроцитарной опухоли сетчатки и двух астроцитарных гамартом сетчатки у 15-летнего пациента с НФ1 [13].

Данные современной литературы свидетельствуют о значительном разнообразии офтальмологических проявлений НФ1. Повышение осведомленности врачей различного профиля о молекулярных, клинических, в Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

том числе – офтальмологических, диагностических критериях НФ1 может способствовать ранней диагностике основного заболевания, своевременному назначению патогенетической терапии и повышению качества медико-генетического консультирования и организации медицинского и социального сопровождения пациентов и их семей [1]. Учитывая высокую частоту и специфичность, офтальмологические симптомы играют важную роль в диагностике, скрининге и мониторинге НФ1. Для подтверждения клинического диагноза в сомнительных случаях, ранней идентификации генотипа и поиска корреляции с определенным фенотипом основополагающее значение имеет молекулярная диагностика.

Библиографический список

1. Басова Г.Г., Громакина Е.В., Гончаренко А.В., Гончаренко В.А. Деонтология как элемент воспитательной деятельности будущего врача. В сборнике: Актуальные проблемы высшего и среднего образования. материалы XV научно-методической конференции с международным участием. Кемерово, 2023. С. 114-119.
2. Визило Т. Л., Федосеева И. Ф., Гончаренко В. А., Гончаренко А. В. Роль психологической адаптации в формировании качества жизни при нейрофиброматозе. В сборнике: Арт-терапия. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Кемерово, 2025. С. 207-216
3. Визило Т.Л., Федосеева И.Ф., Гончаренко В.А., Гончаренко А.В., Пиневиц О.С. Значение средовых факторов в формировании нейрокогнитивного фенотипа при нейрофиброматозе. В сборнике: Арт-терапия. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Кемерово, 2025. С. 198-207.

4. Гончаренко В.А., Громакина Е.В., Басова Г.Г. Эффективность лечения частичной атрофии зрительного нерва у детей. Современные технологии в офтальмологии. 2021. № 2 (37). С. 128-131.
5. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Гончаренко В.А., Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Бедарева Т.Ю. Клинический случай нейрофиброматоза 1 типа, ассоциированного с редким генотипом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(6):128-132.
6. Abdolrahimzadeh S., Formisano M., Scuderi L., Rahimi S. Long-term follow-up of adult patient with neurofibromatosis type 1 with retinal astrocytic hamartoma using spectral-domain optical coherence tomography: a review of the literature and a report of a case. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(2):209-215.
7. Chilibeck C.M., Shah S., Russell H.C., Vincent A.L. The presence and progression of choroidal neurofibromas in a predominantly pediatric population with neurofibromatosis type-1. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(3):223-229.
8. Cosmo E., Frizziero L., Miglionico G. et al. Choroidal Abnormalities in Pediatric NF1: A Cohort Natural History Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1423.
9. Estrela T., Truong S., Garcia A., et al. The Relationship Between Choroidal Abnormalities and Visual Outcomes in Pediatric Patients With NF1-Associated Optic Pathway Gliomas. *J Neuroophthalmol.* 2024;44(1):5-9.
10. Flores Pimentel M., Heath A., Wan M.J. et al. Prevalence of Choroidal Abnormalities and Lisch Nodules in Children Meeting Clinical and Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(2):10.
11. Friedrich R.E., Nuding M.A. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4095-4121.
12. Fukunaga N., Hayashi T., Yamada Y. et al. A novel stop-gain *NF1* variant in neurofibromatosis type 1 and bilateral optic atrophy without optic gliomas. *Ophthalmic Genet.* 2024;45(2):186-192.

13. Jiang M., Zhang J., Wan X. et al. Unilateral chronic angle-closure glaucoma in a pediatric patient with neurofibromatosis: a case report. *J Int Med Res.* 2023;51(5):3000605231173828.
14. Hadjistilianou T., Carnicci A., D'Alessandro C. et al. Retinal Reactive Astrocytic Tumor and Astrocytic hamartomas in patient with Neurofibromatosis type 1: Case Report and Literature review. *Eur J Ophthalmol.* 2024;34(6):NP1-NP5.
15. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506-1513.
16. Lucchino L., Mallone F., Gharbiya M., Alisi L. Key features of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1, a commentary on "Histologic correlates of "choroidal abnormalities" in neurofibromatosis type 1 (NF1)". *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):22.
17. 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.
18. 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.
19. Moramarco A., Mallone F., Sacchetti M. et al. Hyperpigmented spots at fundus examination: a new ocular sign in Neurofibromatosis Type I. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):147.
20. Mukit F.A., Cape H.T., Huq S.S., Bohn S. An Isolated Case of Unilateral Macro-Ophthalmia With Resultant Anisometropic Amblyopia in Neurofibromatosis 1. *Cureus.* 2023;15(9):e44679.
21. Santoro C., Boccia R., Iovino C. et al. Patients carrying Arg1809 substitution with no choroidal abnormalities: a further proof of a "Quasi-Incomplete" NF1 phenotype. *Eur J Hum Genet.* 2023;31(2):136-137.

22. Stemmer-Rachamimov A.O., Kozanno L., Plotkin S.R. et al. Histologic correlates of "Choroidal abnormalities" in Neurofibromatosis type 1 (NF1). *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):71.

Оригинальность 77%