

УДК 616.8-056.7

***ВАСКУЛОПАТИИ ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА:
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОСТИ***

Гончаренко В.А.

старший преподаватель,

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Федосеева И.Ф.

Кандидат медицинских наук, доцент

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Гончаренко А.В.

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. Проведен анализ современной литературы, касающейся патогенетических, клинических и молекулярно-генетических аспектов коморбидности нейрофиброматоза 1 типа и церебральных васкулопатий. Современные представления о многофакторности этиопатогенеза васкулопатий при нейрофиброматоза 1 типа включают генетические факторы, особенности ангиогенеза, иммунитета и их взаимосвязи.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, васкулопатия, синдром мойя-мойя, коморбидность

***VASCULOPATHY IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: MOLECULAR
GENETIC ASPECTS OF COMORBIDITY***

Goncharenko V.A.

Senior Lecturer

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Fedoseeva I.F.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Goncharenko A.V.

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. An analysis of current literature concerning the pathogenetic, clinical and molecular genetic aspects of comorbidity of neurofibromatosis type 1 and cerebral vasculopathies was conducted. Modern concepts of the multifactorial etiopathogenesis of vasculopathy in neurofibromatosis type 1 include genetic factors, features of angiogenesis, immunity and their interrelationships.

Keywords: neurofibromatosis type 1, vasculopathy, moyamoya syndrome, comorbidity

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) – генетическое аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями гена *NF1* и характеризующееся фенотипическим полиморфизмом с прогрессирующим поражением различных

органов и систем, прежде всего кожи, нервной системы, органа зрения, опорно-двигательного аппарата, и предрасположенностью к развитию новообразований. НФ1 может сопровождаться васкулопатиями, патогенез которых недостаточно изучен, а клиническая значимость определяется высоким риском осложнений и инвалидизации [4, 5]. Так как проспективных исследований церебральной васкулопатии при НФ1 не проводилось, предполагаемая частота данной патологии переменна в зависимости от исследования и показаний для визуализации - на основе скрининга или в связи с острыми неврологическими симптомами [5, 11]. Поскольку НФ1 является нейрокожным заболеванием, рутинное наблюдение с помощью нейровизуализации не является стандартной практикой при отсутствии клинических показаний, поэтому точные эпидемиологические данные отсутствуют [2, 4].

Объекты и методы. Проведен анализ современной литературы, касающейся патогенетических, клинических и молекулярно-генетических аспектов коморбидности НФ1 и церебральных васкулопатий, на поисковых платформах Kyberleninka, PubMed, Google Scholar и Embase, используя ключевые термины «болезнь Реклингхаузена», «НФ1», «инсульт», «врожденные сосудистые аномалии», «синдром мойя-мойя», «дети», «подростки», «цереброваскулярные расстройства». В обзор включены исследования, посвященные цереброваскулярной патологии при НФ1.

Результаты и обсуждение. У пациентов с НФ1 наблюдается широкий спектр сосудистых аномалий различной локализации, включая стеноз, окклюзию, аневризмы, артериовенозные мальформации, псевдоаневризмы [13].

Стеноз артерий наблюдается примерно у 4,7% пациентов с НФ1, преимущественно поражая внутреннюю сонную артерию (ВСА), а также почечную артерию, проявляясь почечной гипертензией [14]. Основными клиническими проявлениями стеноза ВСА являются судороги, транзиторные ишемические атаки (ТИА) и острые нарушения мозгового кровообращения, что

значительно повышает смертность у молодых пациентов с НФ1. Частота аномалий Виллизиева круга при НФ1 в два раза выше, чем в общей популяции [14].

Поражение цереброваскулярной системы при НФ1 является преобладающей особенностью синдрома мойя-мойя (СММ). Ассоциированная с НФ1 васкулопатия в виде СММ представляет собой клинически значимое, но недостаточно изученное и часто недооцениваемое осложнение заболевания, характеризующееся окклюзией внутричерепных артерий и образованием коллатеральных сосудов, что повышает потенциальный риск развития широкого спектра цереброваскулярных нарушений - ТИА, ишемических и геморрагических инсультов, зрительных расстройств, хронической ишемии мозга с прогрессирующими неврологическими нарушениями [6, 12]. СММ может развиваться в сочетании с другими врожденными заболеваниями и синдромами (синдромы Дауна, Марфана, Тернера, Нунан, Прадера–Вилли, туберозный склероз), аутоиммунными и гематологическими заболеваниями (апластическая анемия, серповидно-клеточная анемия, системные васкулиты, диффузный токсический зоб), инфекциями (лептоспироз, туберкулез), метаболическими заболеваниями (гликогеноз I типа, гиперфосфатазия), патологией почек (поликистоз почек, опухоль Вильмса, гомоцистинурия и гипергомоцистеинемия) и другими состояниями (травмы, последствия лучевой терапии опухолей параселлярной области) [2, 3]. Частота встречаемости вариантов артериальных поражений, включая множественные, у пациентов с НФ1 в два раза выше, чем в среднем в популяции [9]. По данным Guarnizo A. с соавт., вариации ветвей дуги аорты у пациентов с НФ1 могут быть объяснены нарушением регуляции сигнального пути RAS-MAPK и характеризовать коморбидное состояние, известное как НФ1/синдром Нунан, которое является общепринятым вариантом НФ1 с клиническими признаками как НФ1, так и синдрома Нунан [9].

В случаях, когда такие изменения не ассоциированы с известными заболеваниями, их рассматривают как самостоятельную нозологическую форму. Ген, ответственный за НФ1, расположен на хромосоме 17q11.2, а за семейную форму болезни мойя-мойя (БМ) - на 17q25 [6, 12]. Системная васкулопатия также наблюдалась у пациентов без БМ, несущих мутацию *RNF213*. Генетические исследования выявили ген предрасположенности к БМ *RNF213*, также известный как мистерин, но низкая пенетрантность у генетически предрасположенных лиц предполагает, что для запуска заболевания необходим второй фактор [11, 16]. Мутация p.R4810K в гене *RNF213* ранее связывалась с БМ в азиатских популяциях. Необходимо отметить, что большинство случаев НФ1 в сочетании с БМ, были описаны у представителей европеоидной расы, что меняет соотношение популяций, наблюдаемое у азиатов, хотя распространенность НФ1 остается постоянной во всем мире. С помощью секвенирования ДНК пациентов и анализа генетической нагрузки обнаружено, что редкие варианты *RNF213* могут выступать в качестве генетических модификаторов фенотипа СММ при изолированном НФ1. Ognibene M. с соавт. предположили, что потеря нейрофибромина вследствие мутации *NF1* может быть достаточной для чрезмерной пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, вызывая артериопатию мойя-мойя, ассоциированную с НФ1 [13].

Развитие технологии секвенирования расширило понимание генетической предрасположенности, выявив гены, связанные с БМ, помимо *RNF213*, такие как *ACTA2*, *DIAPH1*, *HLA* и другие. Последние достижения в изучении патофизиологии БМ предполагают, что генетические факторы играют важную роль в сосудистом ангиогенезе [10, 15]. Компенсация уменьшения кровоснабжения происходит за счет ангиогенеза, который вызывает пролиферацию и увеличение более мелких коллатеральных кровеносных сосудов для увеличения кровоснабжения недостаточно васкуляризированных участков головного мозга. *RNF213* рассматривается как ген предрасположенности не

только к БМ, но и к атеросклеротическому стенозу внутричерепных артерий и ишемическому инсульту, обусловленному атеросклерозом крупных артерий [10, 15]. Циркулирующие ангиогенетические факторы - факторы роста, сосудистые стволовые клетки, цитокины, воспалительные факторы и другие циркулирующие белки, могут способствовать гиперплазии интимы в сосудах и чрезмерному образованию коллатералей с дефектными структурами посредством гиперплазии эндотелия и атипичной неоваскуляризации [17].

Точная этиология БМ остается неизвестной, хотя недавние исследования свидетельствуют о том, что дисфункция иммунной системы, в частности – регуляции системных иммунных и воспалительных реакций на фоне действия определенных генетических и экологических факторов играет важную роль в ее патогенезе. В настоящее время *RNF213* рассматривается как один из ключевых антимикробных факторов [6]. Анализ иммунных механизмов, действующих при БМ, с акцентом на участие иммунных клеток в повреждении и ремоделировании сосудов предполагает потенциальное участие эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии БМ [17]. Воспаление и иммуноопосредованное повреждение стенок сосудов могут ускорить сужение и окклюзию артерий, усугубляя ишемическое поражение головного мозга. Об активации иммунной системы при БМ свидетельствует повышенный уровень экспрессии HLA-DR и p-STAT3, изменения в популяциях Т-клеток [8]. Вариабельность гистопатологической картины васкулопатии при НФ1 может быть обусловлена различием в исходной структуре сосудистой стенки и ее устойчивости к патологическому стрессу между внутричерепными и системными артериями [6]. Исследование Wang Y. с соавт., стало первым, в котором изучалась роль дисульфидптоза в патогенезе БМ, что позволило выявить потенциальные биомаркеры для диагностики БМ [18]. Дисульфидптоз как путь клеточной смерти, вызванный уязвимостью актинового цитоскелета к дисульфидному стрессу может быть вовлечен в патогенез БМ. Протеомное профилирование БМ показало, что аномальная пролиферация

эндотелиальных клеток может быть вызвана повышением экспрессии белков, связанных с фокальной адгезией. Анализ иммунной инфильтрации продемонстрировал иммунную дизрегуляцию среди различных подтипов дисульфидптоза, что может приводить к миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [17, 18].

Результаты исследований Li H показали, что у молодых пациентов с генотипом *RNF213* p.R4810K вероятность развития типичной БМ выше, и первоначальное поражение при БМ не ограничивается терминальной частью ВСА [12]. Полиморфизм rs35857561 в гене *MRVII* может быть генетическим фактором предрасположенности к БМ у европейских пациентов с НФ1. Полногеномное секвенирование экзона представителей европеоидной расы с НФ1, осложненным СММ, для выявления предполагаемых генетических модификаторов, независимых от локуса *NF1* и потенциально участвующих в патогенезе БМ, выявили замену p.P186S (rs35857561) в гене *MRVII*, которая ассоциировалась с СММ [16].

Несмотря на потенциальный риск развития цереброваскулярных расстройств, включая инсульт, о естественном течении заболевания известно немного, и рекомендации по скринингу и лечению СММ, связанного с НФ1, отсутствуют. Метаанализ данных литературы показал медианный возраст постановки диагноза СММ, ассоциированного с НФ1, - 6 лет. Инсульт или ТИА наблюдались на момент постановки диагноза у 46% пациентов [7]. Связи между васкулопатией и распространенными клиническими проявлениями НФ1, которые могли бы использоваться в качестве прогностических критериев, включая глиому зрительного нерва, плексиформную нейрофибромму, когнитивные нарушения, выявлено не было [1, 16]. Клиническое, радиологическое и генетическое обследование когорты европейских детей с НФ1 и СММ, показало, что характеристики СММ были схожими у пациентов с НФ1 и без него. Кроме того, фенотип и генотип НФ1 были схожими у детей с СММ и без него. Santoro C. с

соавт. предполагают наличие потенциальных генетических факторов, не связанных с НФ1, с дополнительной ролью, которую НФ1 может играть в патогенезе СММ. Случайная диагностика СММ и наблюдение, что среди детей с НФ1 дети с СММ клинически неотличимы от детей без СММ, подчеркивают целесообразность проведения МР-ангиографии головного мозга в рамках скрининга при НФ1 [16].

Выводы. В совокупности молекулярные и клинические данные формируют понимание многофакторного этиопатогенеза васкулопатий при НФ1, включающего генетические факторы, особенности ангиогенеза, иммунитета и их взаимосвязи, что потенциально может привести к разработке более эффективных стратегий мониторинга пациентов с НФ1, ранней диагностики осложнений и сопутствующей патологии, открыть новые терапевтические мишени для сдерживания прогрессирования заболевания.

Библиографический список

1. Гончаренко В.А., Гончаренко А.В., Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В. Прогноз течения оптических глиом при нейрофиброматозе 1 типа: факторы риска и предикторы // *Дневник науки*. 2025. №8 [Электронный ресурс]. URL: https://dnevniknauki.ru/images/publications/2025/8/medicine/Goncharenko_Goncharenko_Fedoseeva_Poponnikova.pdf
2. Мельникова Ю.С., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Ясав Д.М., Хамидуллин А.Ф., Бикмуллин М.Ф. Сложности диагностики болезни мойя-мойя. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(5): 102–109. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-102-109>
3. Пивоварова А.М., Папиж С.В., Казаков Д.О. и др. Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Русский журнал детской неврологии* 2024;19(4):42–51. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-42-51>

4. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125061128>
5. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Гончаренко В.А. Междисциплинарные аспекты диагностики наследственных нейродегенеративных болезней. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(11):782-787. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-11-2>.
6. Abumiya T., Fujimura M. Moyamoya Vasculopathy and Moyamoya-Related Systemic Vasculopathy: A Review With Histopathological and Genetic Viewpoints. *Stroke*. 2024;55(6):1699-1706.
7. Brosius S.N., Vossough A., Fisher M.J., et al. Characteristics of Moyamoya Syndrome in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Neurol*. 2022;134:85-92.
8. Ge P., Tao C., Wang W., et al. Circulating immune cell landscape and T-cell abnormalities in patients with moyamoya disease. *Clin Transl Med*. 2024;14(4):e1647.
9. Guarnizo A., Erripa J.I., Rugilo C. A bicarotid trunk with associated right retroesophageal subclavian artery in a child with neurofibromatosis type 1 complicated by a left hemispheric stroke. *Surg Radiol Anat*. 2023;45(12):1599-1602.
10. He S., Zhou Z., Cheng M.Y., et al. Advances in moyamoya disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *MedComm (2020)*. 2025;6(2):e70054.
11. Lehman L.L., Ullrich N.J. Cerebral Vasculopathy in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2023;15(20):5111.
12. Li H., Zhang H., Cao J., et al. Diagnosis and treatment of pediatric arterial stenosis associated with neurofibromatosis type 1. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):27.

13. Ognibene M., Scala M., Iacomino M., et al. Moyamoya Vasculopathy in Neurofibromatosis Type 1 Pediatric Patients: The Role of Rare Variants of *RNF213*. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1916.
14. Orciulo G.V., Grasso D., Borreggine C., et al. Twig-like middle cerebral artery in a case of neurofibromatosis type 1. *Acta Biomed*. 2022;93(S1):e2022091.
15. Ott W.P., Bellamy S., Onyali C.B. A Rare Case of Moyamoya Disease in a Hispanic Woman: Unveiling Non-Asian Ethnicity and Atypical Risk Factors. *Am J Case Rep*. 2023;24:e940353.
16. Santoro C., Giugliano T., Kraemer M., et al. Whole exome sequencing identifies MRVI1 as a susceptibility gene for moyamoya syndrome in neurofibromatosis type 1. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200446.
17. Wang S., Jiang Q., Liu Y., et al. The Role of Immune Cells in Moyamoya Disease. *Brain Sci*. 2025;15(2):137.
18. Wang Y., Su Y., Zhang J., et al. Characterization of moyamoya disease molecular subtypes through disulfidptosis-related genes and immune landscape analysis. *Exp Ther Med*. 2025;29(4):74.