

Обзоры литературы

Читать онлайн
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

А.М. Пивоварова, З.К. Горчханова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Особенности течения эпилепсии при нейрофиброматозе I типа

РЕЗЮМЕ

Нейрофиброматоз I типа — наследственное нейрокожное заболевание с частотой встречаемости 1/2000–4000 новорождённых. Одним из неврологических проявлений заболевания является эпилепсия, однако данные о её частоте, патогенезе и подходах к терапии до конца не изучены.

В работе обобщаются современные данные о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении эпилепсии при нейрофиброматозе I типа на основе анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения пациентов.

В статье представлены данные анализа современной литературы по проблеме эпилепсии при нейрофиброматозе I типа, включая сведения о молекулярных механизмах («второй удар», гиперактивация путей Ras/Raf/MAPK и PI3K-mTOR), а также результаты проспективного наблюдения 724 пациентов с нейрофиброматозом I типа (возраст от 1 года до 19 лет) за период 2021–2026 годов. По данным литературы, распространённость эпилепсии при нейрофиброматозе I типа варьирует от 4% до 14%, преобладают фокальные приступы (до 83%). В собственной когорте ($n=724$) эпилептиформная активность зарегистрирована в 34 (4,7%) случаях, из них эпилепсия диагностирована у 28 (82,4%). У пациентов с эпилепсией ($n=28$) преобладали фокальные приступы (82,1%), из них структурные изменения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены лишь в 14,3% случаев, что согласуется с международными данными. Ремиссия достигнута у 67,9% пациентов. В статье представлен клинический случай пациента в возрасте 14 лет с нейрофиброматозом I типа, плексиформными нейрофибромами и фокальной эпилепсией с фотосенситивностью.

Эпилепсия при нейрофиброматозе I типа встречается относительно редко, но для уточнения диагноза и определения подходов к терапии требуются обязательные дополнительные методы обследования, такие как МРТ и видео-ЭЭГ мониторинг. В патогенезе сочетаются структурные изменения (глиомы, кортикальные дисплазии, склероз гиппокампа) и молекулярная дисфункция нейронов вследствие гиперактивации путей Ras-MAPK и PI3K-mTOR. Прогноз в целом благоприятный, в большинстве случаев удаётся достигнуть клинической ремиссии. При фармакорезистентных формах эпилепсии рассматриваются возможности хирургического лечения. Пациенты с негативной МРТ являются потенциальными кандидатами для патогенетической терапии MEK-ингибиторами.

Ключевые слова: нейрофиброматоз I типа; эпилепсия; дети; ЭЭГ-мониторинг; теория «второго удара»; селуметиниб.

Для цитирования: Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Особенности течения эпилепсии при нейрофиброматозе I типа. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 119–125. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-224>

Участие авторов: А.М. Пивоварова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи; З.К. Горчханова — сбор и обработка материала, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.05.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) — наиболее часто встречающееся моногенное заболевание из группы фактоматозов; представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *NF1*, локализованного в локусе 17q11.2, с предрасположенностью к развитию объёмных образований. Частота распространённости в популяции составляет от 1:2000 до 1:4000 новорождённых [1, 2].

Это мультисистемное расстройство обычно манифестирует в раннем детстве, демонстрируя крайне вариabельные и непредсказуемые клинические проявления. Характерными признаками являются пятна цвета «кофе

с молоком» и множественные нейрофибромы. Кроме того, заболевание может сопровождаться различными доброкачественными и злокачественными опухолями, скелетными дисплазиями, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными и психическими расстройствами, а также эпилепсией [1, 2].

Центральным звеном патогенеза служит дефицит функционального белка нейрофибромина, который приводит к неконтролируемой гиперактивации Ras-сигнального каскада и его нижестоящих путей — Ras/Raf/MAPK и PI3K/AKT/mTOR [3, 4]. Именно эта молекулярная дисрегуляция определяет широкий спектр не только соматических, но и неврологических проявлений, включая

Aleksandra M. Pivovarova, Zareta K. Gorchkhanova

Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of the Course of Epilepsy in Neurofibromatosis Type 1

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is an inherited neurocutaneous disorder occurring with an incidence of 1 in 2,000–4,000 newborns. Epilepsy is one of its neurological manifestations; however, data on its frequency, pathogenesis, and treatment approaches have not been fully elucidated.

Aim: to summarize current data on the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of epilepsy in type 1 neurofibromatosis based on literature analysis and the results of our own prospective patient observation.

This article presents an analysis of current literature on epilepsy in neurofibromatosis type 1, including data on molecular mechanisms (the «second hit», hyperactivation of the Ras/Raf/MAPK and PI3K-mTOR pathways). In addition, we present the results of a prospective observational study of 724 patients with neurofibromatosis type 1 (aged 1 to 19 years) from 2021 to 2026. According to the literature, the prevalence of epilepsy in neurofibromatosis type 1 ranges from 4% to 14%. Focal seizures predominate (up to 83%). In our own cohort ($n=724$), epileptiform activity was recorded in 34 patients (4.7%), and epilepsy was diagnosed in 28 of these (82.4% of those with epileptiform activity). Among patients with epilepsy ($n=28$), focal seizures prevailed (82.1%), while structural changes on magnetic resonance imaging (MRI) were identified in only 14.3% of cases, which is consistent with international data. Remission was achieved in 67.9% of patients. The article also presents a clinical case of a 14-year-old patient with neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, and photosensitive focal epilepsy.

Epilepsy in neurofibromatosis type 1 is relatively uncommon, but establishing the diagnosis and determining treatment strategies requires mandatory additional investigations, including MRI and video-EEG monitoring. The pathogenesis involves a combination of structural changes (gliomas, cortical dysplasias, hippocampal sclerosis) and molecular neuronal dysfunction resulting from hyperactivation of the Ras-MAPK and PI3K-mTOR pathways. The prognosis is generally favourable, and clinical remission can be achieved in most cases. Surgical treatment options should be considered in drug resistant forms of epilepsy. Patients with negative MRI findings are potential candidates for pathogenetic therapy with MEK inhibitors.

Keywords: neurofibromatosis type 1; epilepsy; children; EEG monitoring; «second hit» theory; selumetinib.

For citation: Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Peculiarities of the Course of Epilepsy in Neurofibromatosis Type 1. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2026; 7 (2): 119–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-224>

Contribution: A.M. Pivovarova—study concept and design, data collection and processing, writing, editing, approval of the final version, and responsibility for the integrity of all parts of the article; Z.K. Gorchkhanova—data collection, processing, and editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 13, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

эпилепсию, патогенез и клинические особенности которой до настоящего времени недостаточно изучены.

Эпилепсия является достаточно редким, но важным неврологическим осложнением НФ1. Распространённость эпилепсии при НФ1 составляет от 4% до 14% [3], что значительно выше, чем в общей популяции (1–2%) [3, 5]. Семиология приступов разнообразна и включает фокальные моторные приступы, абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы, эпилептические спазмы, при этом наиболее распространёнными являются фокальные приступы [6, 7]. Дебютирует эпилепсия чаще всего в детском возрасте [3].

Долгое время патогенез эпилепсии при НФ1 связывали исключительно с наличием структурных изменений (глиомы, кортикальные дисплазии), однако современные данные свидетельствуют, что частота приступов у пациентов с НФ1 существенно превышает популяционную даже при отсутствии видимых изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ): это позволяет предположить, что само заболевание может обуславливать нейрональную гипервозбудимость и эпилептогенез [7]. При проведении МРТ головного мозга мы также часто сталкиваемся с участками повышенной интенсивности сигнала (UBO, FASI), которые не коррелируют с риском развития приступов [8].

Таким образом, патогенез эпилепсии при НФ1 гетерогенен и включает два основных механизма — структурный, объясняемый теорией «второго удара», и молекулярный, обусловленный дисфункцией сигнальных путей [3, 7]. Обсуждается также роль средовых триггеров, таких как ранняя иммунная активация [5].

Цель данной работы — обобщить современные данные о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении эпилепсии при НФ1 на основе анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения пациентов Научно-практического центра факотомозов на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева).

Нами проведён анализ литературы по развитию эпилепсии у пациентов с НФ1. Приоритет отдавался исследованиям последнего десятилетия, но также включались и более ранние — основополагающие — работы [3–7, 9–14].

Представлены результаты проспективного наблюдения 724 пациентов с установленным диагнозом НФ1 (возраст от 1 года до 19 лет) за период 2021–2026 годов. Проводился анализ данных мониторинга видео-элек-

троэнцефалограммы (видео-ЭЭГ), МРТ головного мозга и клинического неврологического осмотра.

Дополнительно представлен клинический случай, в котором диагноз НФ1 устанавливался пациенту на основании пересмотренных международных критериев 2021 года [15], а диагноз эпилепсии соответствовал критериям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE; 2022) [16].

Развитие эпилепсии у пациентов с нейрофиброматозом I типа: анализ литературы и результаты собственного наблюдения

Анализ литературы

Вероятный патогенез эпилепсии при НФ1. Как указано в обзоре Y. Ren и соав. [3], в настоящее время не существует однозначных доказательств в пользу единого уникального механизма эпилептогенеза. На сегодняшний день выделяют две наиболее вероятные теории.

Теория «второго удара» (two-hit hypothesis), так называемый структурный механизм. Структурные изменения головного мозга выявляются у значительной части пациентов с НФ1 и эпилепсией. Наиболее уязвимой областью считается височная доля: до 83% случаев структурных изменений выявлено при хирургическом лечении эпилепсии при НФ1 [3, 11]. Наиболее часто встречающиеся находки включают в себя дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNET), склероз гиппокампа, ганглиogliомы, фокальную кортикальную дисплазию и нейрональную гетеротопию [3, 9, 13]. Все пациенты с НФ1 рождаются с герминальной гетерозиготной мутацией гена *NFI* (одна копия не функционирует), однако наличие одной здоровой копии позволяет вырабатывать достаточно нейрофибромина, поэтому тяжёлые неврологические проявления, включая эпилепсию, развиваются не с рождения, а позже. «Второй удар» — это соматическая (приобретённая) мутация, или потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) во второй, ранее здоровой копии гена *NFI*, происходящая локально в ограниченной популяции нейронов после рождения. Это приводит к биаллельной инактивации гена и полному исчезновению нейрофибромина в этих клетках [3, 12]. Отсутствие нейрофибромина вызывает неконтролируемую гиперактивацию Ras-сигнального пути, что ведёт к усилению глутаматергической передачи, дисфункции ионных каналов (увеличение притока кальция, изменения натриевых, калиевых и HCN-каналов), ослаблению ГАМК-ергического торможения и аномалиям дендритных шипиков [3, 4, 14, 17–20]. В результате локальная популяция нейронов превращается в эпилептогенный очаг. При анализе тканей пациентов соматические варианты *NFI* выявлены в гиппокампе больных фармакорезистентной височной эпилепсией, именно в нейронах, формировавших очаг [12], а биаллельные

инактивации *NFI* — в ганглиogliомах [13]. Эти находки подтверждают, что полная потеря нейрофибромина на локальном уровне способна создавать эпилептогенную зону даже при отсутствии на МРТ видимых структурных поражений.

Молекулярный механизм (без видимых структурных изменений). Известно, что более чем в половине случаев НФ1-ассоциированной эпилепсии структурные поражения на МРТ отсутствуют [7, 10]. Эти приступы могут быть результатом дисрегуляции эндогенной электрической активности мозга. Гиперактивация Ras приводит к перекрёстной активации пути PI3K/AKT/mTOR [3, 4]. На сегодняшний день выделяют несколько молекулярных механизмов гипервозбудимости нейронов [3, 4]:

- усиление глутаматергической передачи: гиперактивация внеклеточных сигнал-регулируемых киназ (extracellular signal-regulated kinase, ERK) стимулирует экспрессию и встраивание NMDA-рецепторов в клеточную мембрану, нарушая баланс возбуждения/торможения [3];
- дисфункция ионных каналов: в экспериментальных моделях на мышах с НФ1 выявлено, что в нейронах гиппокампа повышается поступление ионов кальция в клетку, изменяется работа натриевых и калиевых каналов и снижается тормозное влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [3, 14, 19, 20];
- аномалии синаптической пластичности: гиперактивация Ras-PI3K-mTOR пути искажает архитектуру дендритных шипиков (нарушает их нормальную форму и строение), что ведёт к хаотичной работе синапсов и облегчает возникновение приступов [3, 17, 18].

Важно отметить, что повышенный риск приступов при НФ1 связан не только со структурными изменениями. В экспериментах на мышинных моделях показана изначально повышенная эпилептогенность [6, 7]. Одним из возможных триггеров, запускающих эту предрасположенность, могут быть средовые факторы, в частности ранняя иммунная активация (например, перенесённая инфекция/воспаление в раннем возрасте) [5]. Более того, существует порочный круг: мутация *NFI* способствует развитию эпилепсии, а сама эпилепсия, в свою очередь, может угнетать выработку нейрофибромина — белка, дефицит которого и лежит в основе заболевания. Таким образом, можно сделать вывод, что существует двунаправленная связь между эпилепсией и экспрессией гена *NFI* [3, 21].

Распространённость и семиология. По данным литературы, распространённость эпилепсии при НФ1 составляет 4–14% [3, 5, 22, 23]. В большинстве случаев доминируют фокальные приступы (до 70–80%). В исследовании J. Hébert и соавт. [22] у взрослых пациентов в 50% случаев наблюдались фокальные приступы, в 25% — генерализованные. Описаны случаи юношеской миоклонической эпилепсии (juvenile myoclonic epilepsy, JME) и других идиопатических генерализованных синдромов [8, 22], также пациенты с НФ1

и эпилепсией имеют повышенный риск когнитивных нарушений [10, 22, 24].

Подходы к терапии. Для пациентов с НФ1 и эпилепсией контроль приступов зависит в основном от приёма противосудорожных средств. Считается, что НФ1-ассоциированная эпилепсия имеет благоприятный прогноз, и большинство детей могут достичь состояния без приступов после лечения одним или двумя противоэпилептическими препаратами [3, 10, 22]. Специфических рекомендаций по выбору противосудорожного средства при НФ1-ассоциированной эпилепсии нет: препараты подбираются в основном в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом [3].

Пациентам с НФ1, у которых эпилепсия обусловлена структурными поражениями (внутричерепными опухолями, мезиальным височным склерозом (склероз гиппокампа), фокальной кортикальной дисплазией), при резистентном течении эпилепсии показано хирургическое лечение [3, 11, 25]. При резистентном течении эпилепсии также может рассматриваться возможность кетогенной диеты [26, 27]. Исследования на животных показали, что кетогенная диета ингибирует mTOR-сигнальный путь (у крыс, получавших кетогенную диету, экспрессия pS6 и pAkt была снижена в гиппокампе и печени) [28]. Поскольку aberrантная активация mTOR-пути играет роль в НФ1-ассоциированной эпилепсии, кетогенная диета, вероятно, может быть высокоэффективной, но требуются дополнительные динамические наблюдения [3].

Вероятно, ещё одним вариантом терапии резистентного течения эпилепсии при НФ1 можно рассматривать таргетную терапию MEK-ингибиторами. Поскольку ключевым звеном патогенеза является гиперактивация Ras/Raf/MAPK-пути, ингибиторы MEK (селуметиниб) представляют собой патогенетически обоснованную терапию. Селуметиниб является мощным селективным пероральным АТФ-неконкурентным ингибитором митогенактивируемых киназ MEK1 и MEK2; одобрен для лечения неоперабельных плексиформных нейрофибром при НФ1 у детей (от 3 до 18 лет) и взрослых и продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность¹ [29].

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (МНН: селуметиниб). ЛП-007563 (АстраЗенека АБ, Швеция). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e71fa893-804a-4b93-9ebe-0b653c7471d2 Дата обращения: 15.05.2026.

В литературе описаны единичные клинические случаи дозозависимого контроля и полного прекращения эпилептических приступов, а также улучшения ЭЭГ-картины на фоне приёма селуметиниба, однако следует отметить, что уровень доказательности применения препарата при НФ1-ассоциированной эпилепсии в настоящее время ограничен отдельными клиническими случаями [3, 30, 31].

Результаты собственного проспективного наблюдения

В НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева проведён анализ данных 724 пациентов в возрасте от 1 года до 19 лет с диагнозом нейрофиброматоза I типа за период 2021–2026 годов. Характеристика случаев эпилепсии и эпилептиформной активности представлены в табл. 1. Таким образом, в нашей когорте детей с НФ1 ($n=724$) выявлено 34 (4,7%) пациента с эпилептиформной активностью, что соответствует опубликованным эпидемиологическим данным (4–14%) [3, 22].

По данным проведённого видео-ЭЭГ мониторинга, субклиническая эпилептиформная активность зарегистрирована у 6 пациентов, эпилепсия с клиническими проявлениями — у 28 (табл. 2). У всех пациентов с клиническими эпилептическими приступами зарегистрирована эпилептиформная активность на ЭЭГ (100%). У 82,1% пациентов отмечались фокальные приступы, что также соответствует данным, представленным в обзоре Р. Bernardo и соавт. [6]. Структура форм эпилепсии: фокальная — у 23 (82,1%), из них со структурными изменениями на МРТ — в 4 (14,3%) случаях, без структурных изменений — у 19 (67,9%); идиопатическая генерализованная эпилепсия — у 3 (10,7%); эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста) — у 2 (7,1%). У 82,1% пациентов отмечались фокальные приступы. Преобладание фокальных приступов согласуется с данными Р. Bernardo и соавт. [6]. Структурные изменения на МРТ обнаружены лишь у 14,3% пациентов с фокальной эпилепсией, что подтверждает ведущую роль молекулярного механизма [7, 10].

В табл. 3 представлены исходы и ответ на терапию пациентов с эпилепсией при НФ1. Резистентное течение отмечалось в 32,1% случаев, у остальных пациентов достигнута ремиссия на фоне противосудорожной терапии. В 28,6% случаев ремиссии удалось достигнуть на монотерапии (использовались такие препараты, как вальпроевая кислота, карбамазепин, левитираце-

Таблица 1. Эпилепсия и эпилептиформная активность у пациентов с нейрофиброматозом I типа

Table 1. Epilepsy and epileptiform activity in patients with neurofibromatosis type I

Параметры	Абс.	%
Общая когорта	724	100
Пациенты с эпилептиформной активностью	34	4,7
Субклиническая эпилептиформная активность	6	17,6
Эпилепсия	28	82,4

Таблица 2. Эпилептические синдромы, типы приступов, выявленные у пациентов с нейрофиброматозом I типа (n=28)

Table 2. Epileptic syndromes, types of seizures identified in patients with neurofibromatosis type I (n=28)

Эпилепсия	Абс.	%
Фокальная эпилепсия, всего	23	82,1
Со структурными изменениями на МРТ	4	14,3
Без структурных изменений на МРТ	19	67,9
Идиопатическая генерализованная эпилепсия	3	10,7
Эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста)	2	7,1

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.
 Note. MPT, Magnetic resonance imaging.

Таблица 3. Исходы и ответ на терапию у пациентов с эпилепсией (n=28)

Table 3. Outcomes and response to therapy in patients with epilepsy (n=28)

Параметры	Абс.	%
Течение эпилепсии:		
• достигнута ремиссия	19	67,9
• резистентное течение	9	32,1
Терапия:		
• монотерапия (VPA, CBZ, LEV, TPM)	8	28,6
• политерапия (2 и более противосудорожных препарата), курсы гормональной терапии	20	71,4

там и топирамат), у остальных пациентов применяли политерапию противосудорожными препаратами в различных комбинациях и высоких терапевтических дозах, курсы гормональной терапии.

Описание случая. Ребёнок от первой беременности, экстренных оперативных родов на 36-й неделе в связи с частичной отслойкой плаценты. Масса тела при рождении 2290 г, длина 47 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Моторное и психоречевое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Пятна цвета «кофе с молоком» с рождения. Наследственный анамнез не отягощён.

Анамнез заболевания. В 2019 году (в возрасте 9 лет) проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена делеция двух нуклеотидов в 4-м экзоне гена *NFI*. У родителей пробанда данная мутация не обнаружена. В возрасте 12 лет начат приём селуметиниба (Коселуго) в дозе 60 мг/сут в связи с распространённостью плексиформных нейрофибром с целью уменьшения объёма образований.

Первый приступ продолжительностью 30 минут — в 2015 году (в возрасте 5 лет): фокальный вегетативный (тошнота, рвота, поворот глаз в сторону, потеря сознания) с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. Госпитализация в реанимацию. Вторым аналогичный приступ — в 2018 году (в возрасте 7 лет).

С 2018 года назначен Депакин хроно (нежелательное явление — прибавка в весе 6 кг за месяц), затем заменён на Трилептал в дозе 20 мг/кг (приступы не повторялись). Родители самостоятельно отменили противоэпилептическую терапию. В дальнейшем появились приступы в виде миоклонуса век, однократно повторился фокальный вегетативный приступ с переходом в билатеральные тонико-клонические судороги.

Пациент госпитализирован в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева.

Результаты обследования. При осмотре выявлены нарушение осанки, гипертрофия дёсен, дизартрия, гиперактивность, пятна цвета «кофе с молоком» (рис. 1). Удовлетворительная успеваемость в школе на фоне коммуникативных сложностей со сверстниками.

МРТ (2021–2023): множественные образования по ходу корешков плечевых и поясничных сплетений, в грудном отделе позвоночника (плексиформные нейрофибромы размером до 10 см). МРТ головного мозга (рис. 2): картина множественных очаговых изменений вещества головного мозга, наиболее вероятно, очаги дисгистогенеза нейроэктодермы. При пересмотре МРТ (НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Д.О. Казаков) выявлена зона изменения сигнала в левой затылочной области. Планируется МРТ 3 Тесла по эпипротоколу.

При видео-ЭЭГ мониторинге фоновая ритмика бодрствования сформирована по возрасту. Эпилептиформная активность спровоцирована пробой с ритмической фотостимуляцией (фотосенситивность типа 4 по Waltz). В состоянии бодрствования отмечалось повышение количества разрядов. Доминировали генерализованные разряды спайков, полиспайков, комплексов спайк-волна амплитудой до 300–500 мкВ (рис. 3). Зарегистрированы эпилептические приступы: три генерализованных миоклонических приступа (миоклонус век, миоклонус головы); фокальный версивный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический. Зона начала приступа: левая теменно-задневисочно-затылочная область (P3-T5-O1).

Лечение. Назначен леветирацетам.



Рис. 1. Внешний вид пациента при поступлении.

Fig. 1. Patient's appearance at admission.

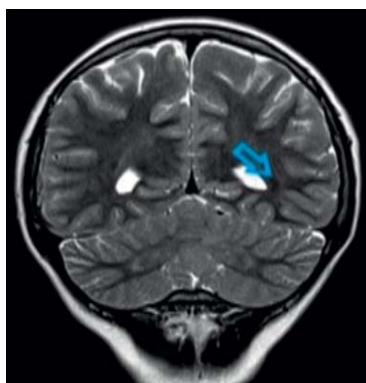


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain.

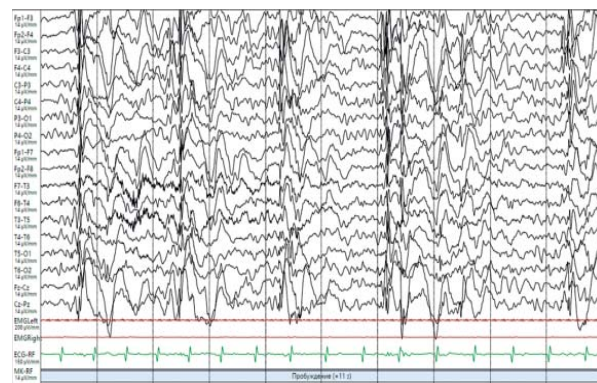


Рис. 3. Результаты видео-ЭЭГ мониторинга.

Fig. 3. Video-EEG monitoring results.

Динамика. Состояние пациента при телефонном звонке (08.04.2025): со слов матери, самочувствие ребёнка удовлетворительное; продолжает принимать селуметиниб в дозе 70 мг/сут (по 35 мг 2 раза в день) и леветирацетам в дозе 1000 мг/сут (по 500 мг 2 раза в день); приступы клинически видимые не повторялись.

Прогноз. У пациента с НФ1, симптомной неоперабельной плексиформной нейрофибромой грудного отдела позвоночника, генетической эпилепсией достигнута ремиссия на монотерапии леветирацетамом и на фоне продолжения приёма селуметиниба по поводу плексиформных нейрофибром.

Обсуждение. Диагноз НФ1 устанавливается на основании пересмотренных международных критериев 2021 года [15], а диагноз эпилепсии — в соответствии с классификацией ИАЕ [16]. Важно подчеркнуть, что наличие на МРТ неясных ярких объектов (УВО) не ассоциировано с развитием эпилепсии при НФ1 [3, 4, 32].

Прогноз при НФ1-ассоциированной эпилепсии в целом благоприятный: контроль приступов достигается у 50–75% пациентов на фоне моно- или дуотерапии противоэпилептическими препаратами [3, 10, 22]. При фармакорезистентных формах, особенно при наличии структурного субстрата (глиомы, кортикальные дисплазии), эффективным может быть хирургическое лечение [11]. Вероятно, перспективным направлением является таргетная терапия ингибиторами МЕК (селуметиниб, мирдаметиниб), которая в отдельных клинических наблюдениях продемонстрировала дозозависимый противосудорожный эффект [30, 31]. Кетоген-

ная диета, обладающая способностью ингибировать mTOR-путь, также рассматривается как потенциально эффективная, однако надёжные клинические данные при НФ1 в настоящее время отсутствуют [3, 27, 28].

Заключение

На основании проведённого анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения можно сделать следующие выводы. Патогенез эпилепсии при НФ1 гетероген и представлен двумя основными механизмами — структурным (теория «второго удара», биаллельная инактивация гена *NFI*) и молекулярным (гиперактивация *Ras*-*MAPK* и *PI3K*-*mTOR* путей без видимых структурных изменений). В собственной когорте ($n=724$) пациентов распространённость эпилепсии составила 4,7%, что соответствует международным данным (4–14%). В большинстве случаев (82,1% пациентов с фокальной эпилепсией) приступы не связаны со структурными изменениями на МРТ, что подтверждает ведущую роль молекулярной дисрегуляции в эпилептогенезе при НФ1. Прогноз эпилепсии при НФ1 относительно благоприятный: в нашем исследовании ремиссия достигнута у 67,9% пациентов. Пациенты с негативной МРТ («эпилепсия без видимого субстрата») являются потенциальными кандидатами для таргетной патогенетической терапии ингибиторами МЕК.

Понимание двойной природы эпилептогенеза при НФ1 диктует необходимость персонализированного подхода к диагностике, лечению и наблюдению за этими пациентами.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Collaboration Group for Neurofibromatosis Type of China Alliance for Rare Diseases. Guidelines for the multidisciplinary diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1 (2023 version). *J Rare Dis.* 2023;2(2):210–230. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.02.009
2. Almuqbil M, Alshaikh FY, Altwajri W, et al. Epidemiology and outcomes of Neurofibromatosis type 1 (NF-1): multicenter tertiary experience. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:1303–1314. doi: 10.2147/JMDH.S454921
3. Ren Y, Hu W, Su S, et al. Recent advances of epilepsy associated with neurofibromatosis type 1. *Front Neurol.* 2025;16:1640309. doi: 10.3389/fneur.2025.1640309
4. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):625–641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2
5. Faidi R, Reid AY. Early-life immune activation is a vulnerability factor for adult epileptogenesis in neurofibromatosis type 1 in male mice. *Front Neurol.* 2024;15:1284574. doi: 10.3389/fneur.2024.1284574

6. Bernardo P, Cinalli G, Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(10):2333–2350. doi: 10.1007/s00381-020-04710-7
7. Sabetghadam A, Wu C, Liu J, et al. Increased epileptogenicity in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Exp Neurol.* 2020;331:113373. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113373
8. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54(10):1810–1814. doi: 10.1111/epi.12348
9. Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav.* 2017;73:137–141. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.011
10. Santoro C, Bernardo P, Coppola A, et al. Seizures in children with neurofibromatosis type 1: is neurofibromatosis type 1 enough? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):41. doi: 10.1186/s13052-018-0477-x
11. Barba C, Jacques T, Kahane P, et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res.* 2013;105(3):384–395. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.02.021
12. Khoshkhoo S, Wang Y, Chahine Y, et al. Contribution of somatic Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase variants in the hippocampus in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *JAMA Neurol.* 2023;80(6):578–587. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0473
13. Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z
14. Rizwan G, Sabetghadam A, Wu C, et al. Increased seizure susceptibility in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res.* 2019;156:106190. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106190
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. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5
16. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1349–1397. doi: 10.1111/epi.17239
17. Cui Y, Costa RM, Murphy GG, et al. Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning. *Cell.* 2008;135(3):549–560. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.060
18. Oliveira AF, Yasuda R. Neurofibromin is the major ras inactivator in dendritic spines. *J Neurosci.* 2014;34(3):776–783. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3096-13.2014
19. Moutal A, Dustrude ET, Khanna R. Sensitization of ion channels contributes to central and peripheral dysfunction in Neurofibromatosis type 1. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3342–3349. doi: 10.1007/s12035-016-9907-1
20. Wang Y, Brittain JM, Wilson SM, et al. Altered calcium currents and axonal growth in nfl haploinsufficient mice. *Transl Neurosci.* 2010;1(2):106–114. doi: 10.2478/v10134-010-0025-8
21. DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA, et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell.* 1992;69(2):265–273. doi: 10.1016/0092-8674(92)90407-4
22. Hébert J, De Santis RJ, Daniyal L, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: prevalence, phenotype, and genotype in adults. *Epilepsy Res.* 2024;202:107336. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107336
23. SorrenHФtino U, Bellonzi S, Mozzato C, et al. Epilepsy in NF1: epidemiologic, genetic, and clinical features. A monocentric retrospective study in a cohort of 784 patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6336. doi: 10.3390/cancers13246336
24. Serdaroglu E, Konuskan B, Oguz KK, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):6–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.022
25. Pemov A, Li H, Patidar R, et al. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Oncogene.* 2017;36(22):3168–3177. doi: 10.1038/onc.2016.464
26. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia.* 2011;52(3):e7–e11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x
27. Genzer Y, Dadon M, Burg C, et al. Ketogenic diet delays the phase of circadian rhythms and does not affect AMP-activated protein kinase (AMPK) in mouse liver. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:124–130. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.012
28. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1667–1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105
29. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735
30. Cantor E, Meyer A, Morris SM, et al. Dose-dependent seizure control with MEK inhibitor therapy for progressive glioma in a child with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(11):2245–2249. doi: 10.1007/s00381-022-05571-y
31. Barrière S, Faure-Contier C, Leblond P, et al. Antiseizure effect of MEK inhibitor in a child with neurofibromatosis type 1-developmental and epileptic encephalopathy and optic pathway glioma. *Epileptic Disord.* 2024;26(1):133–138. doi: 10.1002/epd2.20180
32. Wu F, Ji XN, Shen MX, et al. Clinical characteristics of epileptic seizure in neurofibromatosis type 1 in 15 cases. (In Chinese). *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2023;61(12):1124–1128. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20230829-00146

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Пивоварова Александра Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, Россия; ampivovarova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7520-1072

Горчханова Зарета Казбулатовна, старший научный сотрудник педиатрического отделения врождённых и наследственных заболеваний Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zgorchkanova@pedklin.ru; https://orcid.org/0000-0001-9286-7805

Information about the authors

For correspondence: Aleksandra M. Pivovarova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russian Federation; ampivovarova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7520-1072

Zareta K. Gorchkhanova, Senior Researcher, Pediatric Department of Congenital and Hereditary Diseases, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University; zgorchkanova@pedklin.ru; https://orcid.org/0000-0001-9286-7805