

Стратегии профилактики и лечения психических расстройств у больных нейрофиброматозом 1-го типа

Р.Н. Мустафин¹, Э.А. Галиева²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является распространенным аутосомно-доминантным заболеванием, проявляющимся развитием множественных опухолей на теле и злокачественных новообразований. У большинства пациентов с НФ1 развиваются различные психические расстройства (ПР), распределение которых по категориям актуально для их диагностики, профилактики и лечения специалистами.

Цель — определить типы ПР, их частоту и наиболее эффективные стратегии профилактики и лечения у пациентов с НФ1.

Методы. Проведен анализ научной литературы в базах данных Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU по заданной тематике. Из 965 публикаций отобрано 63 научных статьи для написания данного обзора.

Результаты. Причинами ПР у больных НФ1 служат как поражения головного мозга вследствие патогенеза болезни, так и душевные переживания вследствие обезображивания внешности, отсутствие знаний о лечении опухолевого синдрома. У значительной части пациентов описан ряд ПР, достоверно более высокий, чем в общей популяции. Для профилактики ПР необходимы консультации психологов и психиатров всем больным НФ1 после установления диагноза, информирование их о возможности удаления множественных кожных нейрофибром с помощью хирургического лазера, об эффективности таргетной терапии плексиформных нейрофибром, о методах профилактики передачи НФ1 детям. Для лечения ПР у больных НФ1 используются стратегии согласно клиническим рекомендациям с фармакотерапией в зависимости от типа ПР.

Заключение. Важным фактором профилактики ПР у пациентов с НФ1 является их информирование об имеющихся современных методах лечения опухолевого синдрома, что вселяет уверенность и позволяет улучшить качество жизни. В связи с частым развитием ПР у больных НФ1 необходимы консультации психологов и психиатров для ранней диагностики и лечения ПР в соответствии с клиническими рекомендациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивные расстройства, качество жизни, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, психические расстройства, тревожные расстройства

КОНТАКТЫ: Мустафин Рустам Наилевич, ruji79@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4091-382X

Галиева Эвелина Алимовна, 30evelyna01@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4657-2665

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Стратегии профилактики и лечения психических расстройств у больных нейрофиброматозом 1-го типа // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 36–43. — DOI: 10.48612/psyph/tzw-r257-ph86

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Strategies for the Prevention and Treatment of Mental Disorders in Patients with Neurofibromatosis Type 1

R.N. Mustafin¹, E.A. Galieva²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

SUMMARY

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a common autosomal dominant monogenic disorder, characterized by the development of multiple tumors and malignancies. Most patients with NF1 develop various mental disorders (MDs), the classification of which into categories is relevant for their diagnosis, prevention, and treatment by specialists.

Aim — to determine the types of MDs, their frequency and most effective prevention and treatment strategies in patients with NF1.

Methods. An analysis of scientific literature in the Scopus, Web of Science, and eLIBRARY.RU databases on a given topic was conducted. From 965 publications, 63 studies were selected.

Results. Causes of MDs in patients with NF1 include brain damage due to the pathogenesis of the disease, psychological distress caused by disfiguring manifestations of the disease, and a lack of information about available treatment options for tumor syndrome. The prevalence of MDs in this patient group is significantly higher than in the general population. To prevent MDs, all NF1 patients should receive consultations with psychologists and psychiatrists after diagnosis. Patients should be informed about the possibility of removing multiple cutaneous neurofibromas with a surgical laser, the effectiveness of targeted therapy for plexiform neurofibromas, and the prevention of NF1 transmission to children. The treatment of MDs in patients with NF1 follows strategies according to clinical guidelines (pharmacotherapy depending on MD type).

Conclusions. An important factor in MD's preventing in NF1 patients is awareness of available modern treatments for the tumor syndrome, which instills confidence and improves quality of life. Due to frequent MDs development in NF1 patients, consultations with psychologists and psychiatrists are necessary for early diagnosis and treatment of MDs in accordance with clinical guidelines.

KEYWORDS: depressive disorders, quality of life, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, mental disorders, anxiety disorders

CONTACTS: Mustafin Rustam Nailevich, ruji79@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4091-382X

Galieva Evelina Alimovna, 30evelyna01@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4657-2665

CITATION: Mustafin R.N., Galieva E.A. Strategies for the prevention and treatment of mental disorders in patients with neurofibromatosis type 1 // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 36–43. — DOI: 10.48612/psyph/tzw-r257-ph86 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interests.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является ауто-сомно-доминантным заболеванием, встречающимся в среднем в мире с частотой 1 : 3164. Причиной НФ1 служат герминальные мутации в гене — супрессоре опухолей *NF1*, локализованном на 17-й хромосоме [1]. Основные проявления болезни — множественные опухоли различных органов и систем, главным образом расположенные в толще кожи. Уже с рождения практически у всех больных НФ1 определяются доброкачественные разрастания меланоцитов в виде светло-коричневых пятен или веснушек, количество и размеры которых с годами все увеличиваются [2]. У 99 % больных НФ1 развиваются кожные и/или подкожные нейрофибромы, которые начинают появляться еще в раннем детстве. Их количество и размеры с каждым годом растут, обезображивая внешность пациентов, что может стать причиной психических расстройств (ПР). Плексиформные нейрофибромы (ПН) определяются у 50 % пациентов с НФ1 [3].

В отличие от кожных и подкожных нейрофибром, ПН проявляются быстрым ростом, диффузным прорастанием в окружающие ткани с их деформацией. Зачастую такие опухоли становятся причиной гибели больных НФ1, поскольку сдавливают жизненно-важные органы. Также ПН могут стать причиной хронического болевого синдрома, снижая качество жизни, ухудшая социальное функционирование и вызывая эмоциональный стресс [4]. Плексиформные нейрофибромы часто озлокачиваются, вызывая развитие у 13 % больных НФ1 злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов (MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumors), которые характеризуются резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью пациентов [5]. Расчетный риск развития рака в течение жизни у пациентов с НФ1 составляет 59,6 % [6].

Согласно метаанализу, у 26,6 % больных НФ1 определяется сколиоз, главным образом тяжелой степени [7], который является дополнительным фактором ПР, поскольку изменяет внешность пациен-

тов и может служить причиной хронических болей и нарушения способности к самообслуживанию. Причинами ПР могут стать органические поражения головного мозга, которые проявляются в виде Т2-гиперинтенсивности на МРТ у 3/4 больных НФ1 [8] и гидроцефалии у 8 % [9]. Кроме того, у 1/3 пораженных НФ1 выявлены глиомы зрительных нервов, у 10 % — опухоли головного мозга [9], у 8,1 % больных НФ1 развивается судорожный синдром [10]. У 30–65 % детей с НФ1 выявляют нарушения интеллекта [11]. Данные проявления обусловлены поражением головного мозга и могут служить причинами ПР помимо множественных нейрофибром, обезображивающих пациентов с НФ1. Также ПР могут быть вызваны недостаточным информированием пациентов о существующих способах лечения опухолевого синдрома при НФ1, таких как хирургический лазер, который позволяет удалять сотни опухолей за одну процедуру без рецидивирования [12]. Для терапии неоперабельных ПН в настоящее время используется ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы — селуметиниб [13]. Данный препарат доступен бесплатно в России по программе «Круг добра» [14]. Негативной информацией, способствующей развитию ПР, может стать также высокий риск наследования НФ1 у ребенка, составляющий 50 %. На рисунке представлены факторы влияния на патогенез ПР при НФ1.

Цель исследования — определить типы ПР, их частоту и наиболее эффективные стратегии профилактики и лечения у пациентов с НФ1.

Методы

Проведен анализ научной литературы в базах данных Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU по заданной тематике. Были использованы ключевые слова *neurofibromatosis 1* в сочетании с *mental disorders, stress, depression, anxiety disorders, sleep disorders, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, suicidal ideation*, со словами *treatment, pharmacotherapy*. Из 965 публикаций отобрано 63 научные статьи для написания данного обзора.



Рисунок. Схема влияния различных факторов на патогенез психических расстройств у больных нейрофиброматозом 1-го типа
Figure. Scheme of the influence of various factors on the pathogenesis of mental disorders in patients with neurofibromatosis type 1

Результаты

Стресс и качество жизни у пациентов с НФ1

При НФ1 наблюдается значительное психосоциальное бремя [15], более низкое качество жизни [16] по сравнению с общей популяцией и с пациентами, страдающими кожными заболеваниями (акне, экземой и псориазом) [17]. Причинами данных изменений служат клинические проявления НФ1, такие как изменение внешнего вида, хроническая боль и функциональная недееспособность [18]. Увеличивающиеся в количестве и размерах нейрофибромы вызывают тяжелые расстройства адаптации и склонность к депрессии [19]. Фактором развития ПР у пациентов с НФ1 могут стать ПН, вызывающие обезображивание внешности, хронические боли, нарушение качества жизни [4]. У взрослых пациентов с НФ1 развивается негативный образ тела, который выражается в достоверно меньшем чувстве привлекательности и уверенности в себе, телесном беспокойстве, неудовлетворенности своим телом [20].

Среди пациентов с НФ1 часто встречается нарушение обучаемости, что еще больше ухудшает качество жизни [21]. Проведенные в 2019 г. систематический обзор и метаанализ показали, что качество жизни у пациентов с НФ1 было ниже по всем аспектам, чем у представителей контрольной группы. При этом НФ1 негативно влиял не только на психическое здоровье, но также на социальное функционирование и общее состояние здоровья. С помощью опросника SF-36 (*англ.* 36-Item Short Form Health Survey) определено негативное воздействие НФ1 на все подшкалы качества жизни у взрослых пациентов [22]. Для пациентов с НФ1 характерен достоверно более высокий уровень психологического дистресса [23] и более низкие уровни самооценки по сравнению с нормами в общей популяции [24]. Психологический стресс у пациентов с НФ1 опосредован тем, как они воспринимают свое тело, обезображенное множественными опухолями [20]. Более высокий уровень дистресса определен у больных НФ1 с большим количеством нейрофибром на коже, поскольку при этом повышается уровень неуверенности в себе [25]. Исследование психосоциальных профилей адаптации к НФ1 по показателям психосоциального функционирования (воспринимаемый стресс, депрессия, тревога) и устойчивости (оптимизм, эмпатия, осознанность, социальная поддержка, совладание) показали низкую адаптацию у 57 % пациентов с НФ1 [26].

Расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с НФ1

Вышеизложенные факторы дистресса у пациентов с НФ1 могут стать причиной повышенного риска развития тревожных расстройств (ТР) и депрессивных расстройств (ДР), помимо которых у пациентов достоверно чаще развиваются ПР, обусловленные патогенезом самого заболевания вследствие молекулярно-генетических нарушений в головном мозге [27]. К таким ПР относится синдром дефицита

внимания и гиперактивности (СДВГ), выявляемый в среднем в мире у 28 % пациентов с НФ1 [28], а также расстройства аутистического спектра (РАС). Доля пациентов с РАС среди больных НФ1 может достигать 40 % [29]. Согласно недавнему метаанализу, РАС диагностируется у 18 % пациентов с НФ1 в соответствии с диагностическими критериями [30]. Имеются различия в распространенности РАС среди пациентов с НФ1 в разных странах и в зависимости от возраста. Так, в Нидерландах РАС определено у 11 % [31], в Бельгии — у 33 % детей с НФ1 [32].

Выявлены значительные различия в частоте встречаемости СДВГ в исследованиях разных стран. Так, в США СДВГ был диагностирован у 9 % пациентов с НФ1 детского возраста [33], в Испании — у 41 % детей с НФ1 [34], в Италии — у 30–50 % исследованных пациентов с НФ1 [35]. У детей с СДВГ определяются более выраженные симптомы невнимательности по сравнению с гиперактивностью и импульсивностью. Риск развития СДВГ увеличивается с возрастом и у пациентов с более низким коэффициентом интеллекта [36].

Расстройства сна, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с НФ1

Расстройства сна выявляются у 25 % пациентов с НФ1 в США [28] у 47 % в Индии [37]. Согласно клиническим исследованиям, общая частота встречаемости ПР при НФ1 составляет от 31,5 % пациентов с НФ1 в Германии [38] до 47 % в США [39]. Тревожные расстройства (ТР) — одни из самых распространенных ПР. Они включают в себя генерализованное ТР, паническое расстройство, ТР с ранним началом, ТР разлуки, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, начинаются в раннем возрасте и характеризуются хроническим течением [40]. У пациентов с НФ1 частота ТР значимо выше, чем в общей популяции, и значительно различается в отдельных странах. Тревожные расстройства диагностируются у пациентов с НФ1 с частотой от 15 % пациентов с НФ1 в Дании [41], у 23 % — в Австралии [42], у 38 % — в США [28], у 45 % — в Японии [43] и у 60 % — в Канаде [44]. Определено повышение риска развития ТР у пациентов с ПН, которые служат причинами не только обезображивания внешности, но и хронических болей. Так, в Великобритании у пациентов с НФ1 с ПН тревожные расстройства были определены достоверно чаще, чем в общей группе пациентов с НФ1, и составили 51,4 % [45].

Имеются данные о высокой распространенности депрессии при НФ1. Согласно проведенному поперечному исследованию, 55 % пациентов с НФ1 набирают выше 16 баллов по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований [46]. Депрессивные расстройства (ДР) определяются в среднем от 19 % пациентов с НФ1 в Дании [41], у 45 % — в Японии [43], у 52 % — в США [46], у 60 % — в Канаде [44]. Депрессивные расстройства у онкобольных ассоциированы с деморализацией и повышенным риском суицида [47]. У пациентов с НФ1 из Франции определен в 4 раза более высокий риск суицида

Таблица. Частота встречаемости различных психических расстройств у больных НФ1 согласно данным литературы
Table. Frequency of various mental disorders in patients with NF1 according to literature data

Название психического расстройства	Частота встречаемости у больных НФ1 в мире, %	Источник
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	9–50	[28, 33–36]
Расстройства аутистического спектра	11–40	[29–32]
Расстройства сна	25–47	[28, 37]
Тревожные расстройства	15–60	[41–44]
Депрессивные расстройства	19–60	[41–44, 46]
Суицидальные мысли	19–45	[49, 50]

по сравнению с общей популяцией [48]. Исследования в Италии показали, что суицидальные мысли определяются у 45 % пациентов с НФ1, что достоверно чаще, чем в общей популяции и в контрольных группах [49]. В США суицидальные мысли были выявлены у 19 % взрослых больных НФ1 и были ассоциированы с депрессией и низким качеством жизни [50]. Данные о распространенности различных ПР у пациентов с НФ1 представлены в таблице.

Стратегии профилактики и реабилитации депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с НФ1

Психические расстройства, развивающиеся у значительной доли пациентов с НФ1, являются показателями для социальной, психотерапевтической, психиатрической и психологической помощи. В настоящее время не разработано специальных скрининговых инструментов для быстрой оценки симптомов снижения качества жизни больных НФ1 [51]. Поэтому врачам, занимающимся лечением пациентов с НФ1, следует быть осведомленными об имеющихся методах тестирования с целью выявления ПР. Для этого были предложены специальные опросники BoN (*англ.* Burden of Neurofibromatosis) [52]. При изучении качества жизни, обусловленного состоянием кожи, психологическим стрессом и самооценкой пациентов с НФ1, описано использование опросников COPE (*англ.* Coping Orientation to Problem Experiences), DQ (*англ.* Depression Questionnaire), RSES (*англ.* Rosenberg Self-Esteem Scale), PSRQ (*англ.* Padua Skin-Related QoL questionnaire), Skindex-29, STAI-X2 (*англ.* State-Trait Anxiety Inventory-X2 form), адаптированных для пациентов с НФ1 [26], SF-36 [23]. Для оценки социальной дисфункции пациентов с НФ1 предложены шкалы SSIS-RS (*англ.* Social Skills Improvement System — Rating Scales) и SRS-2 (*англ.* Social Responsiveness Scale, Second Edition) [53].

Для профилактики ПР у пациентов с НФ1 важно преодолеть условия, которые способствуют их развитию, в том числе обеспечить пациентов необходимой им информацией. Следует направить пациентов к профильным специалистам, которые более подробно могут объяснить природу и возможности лечения опухолевого синдрома при НФ1. Для профилактики ПР могут быть предложены различные методы. В частности, в отношении ДР и ТР из психотерапев-

тических методик в 2014 г. определена эффективность программы повышения устойчивости к стрессу с помощью релаксации (*англ.* the relaxation response resiliency program, 3RP) у больных НФ1. Данная программа ограничена возрастом, предназначена только для взрослых в возрасте от 18 до 70 лет и не применяется для детей [54].

В 2018 г. в одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании была использована программа 3RP для нейрофиброматоза (3RP-NF). Данный метод был адаптирован видеоконференцсвязью в режиме реального времени и показал свою эффективность для улучшения качества жизни взрослых больных НФ1 по сравнению с контрольной программой санитарного просвещения при НФ1 [15]. В 2023 г. был проведен сравнительный анализ программы тренировки навыков взаимодействия разума и тела 3RP-NF с контрольной программой санитарного просвещения взрослых пациентов с НФ1. В результате восьми 90-минутных групповых виртуальных сессий 3RP-NF было определено более выраженное повышение качества жизни, что подтвердило целесообразность введения 3RP-NF в рутинную медицинскую практику для реабилитации больных НФ1 с ТР и ДР [55].

Для преодоления барьеров в доступе к психосоциальной помощи была разработана автономная веб-программа (NF-Web) развития релаксационной устойчивости при нейрофиброматозе с виртуальным видеосюжетом [16]. Согласно проведенному в 2021 г. метаанализу, были разработаны методы психосоматической терапии MBTs (*англ.* mind-body therapies), адаптированные для реабилитации НФ1, с многообещающим потенциалом для улучшения качества жизни. Показано, что психосоматическая терапия улучшала физическое, психологическое, социальное и средовое качество жизни пациентов с НФ1 [18]. Методы MBTs научно обоснованы для облегчения тяжести депрессии [56].

Помимо вышеперечисленных программ, разработанных для профилактики и реабилитации ПР у взрослых пациентов с НФ1, используются программы для детей. Так, были опубликованы результаты исследования программы для подростков с НФ1 в возрасте от 12 до 17 лет — анализ эффективности применения программы видеоконференций «разум-тело» («Устойчивая молодежь» — RY-NF) в сравнении с экспериментальной образовательной контрольной

группой (программа «Здоровье для НФ») в рамках пилотного рандомизированного контролируемого исследования. В результате 6-месячного наблюдения у пациентов с НФ1 с проведенной программой RY-NF было определено снижение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики, а также улучшение качества жизни, связанное с физическим здоровьем и социальными отношениями [57].

В рамках вмешательства 3RP-NF у взрослых пациентов НФ1 выявлено снижение уровней тревожности и депрессии, обусловленное осознанностью и оптимизмом. Улучшение качества жизни объяснялось в большей степени стратегиями совладания, далее осознанностью и оптимизмом [58]. Была проведена оценка депрессии (с помощью шкалы Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) и тревожности (с помощью шкалы General Anxiety Disorder-7, GAD-7) после использования 3RP-NF в течение 6 и 12 месяцев у пациентов с НФ1. После проведения программы 3RP-NF улучшались показатели стресса, тревожности и депрессии. Было определено достоверное снижение уровня депрессии по сравнению с пациентами, использующими программу HEP-NF (*англ.* Health Enhancement Program for NF) [59].

Отметим, что нарушение обучаемости снижает эффективность психосоматических и образовательных вмешательств. Поэтому необходимы разные форматы психотерапевтической и реабилитационной помощи для пациентов с тяжелым нейрокогнитивным дефицитом или значимым снижением исполнительных функций. Так, было проведено сравнительное исследование влияния программы 3RP-NF у пациентов с НФ1 с нарушением обучаемости и без данных изменений. Анализ проводился по четырем областям (окружающая среда, социальные отношения, психологическое состояние, физическое здоровье). В результате у лиц с трудностями в обучении после 12-месячного курса 3RP-NF эффект наблюдался только по психологическому качеству жизни. В то же время у пациентов с НФ1 с нормальными когнитивными способностями было определено улучшение качества жизни по всем четырем областям [22]. Это свидетельствует о перспективности комплексных программ психологической помощи пациентам с НФ1, особенно при наличии когнитивных нарушений. Разработана компьютеризированная программа визуально-пространственной тренировки, которую можно проводить дома с дополнительными дистанционными коучинговыми сессиями (Cogmed [www.cogmed.com]). Для улучшения рабочей памяти у пациентов с НФ1 данная методика была использована в пилотном исследовании мальчиков $11,1 \pm 2,3$ лет с документированными трудностями рабочей памяти. Программа показала свою эффективность в отношении улучшения когнитивных функций [60].

Кроме того, у пациентов в возрасте от 12 лет до 21 года с хронической болью, которая мешала их повседневной жизни и их родителям, был проведен анализ влияния терапии принятия и ответственности (*англ.* Acceptance and Commitment Therapy, АСТ). Психотерапия была предложена также в качестве метода лечения хронической боли у пациентов

с НФ1. Данный подход помогает пациентам переориентироваться на ценностные отношения и занятия. Отмечалось значительное снижение влияния боли на повседневную жизнь после лечения, а также уменьшение интенсивности боли [61]. Терапия принятия и ответственности имеет большое значение в лечении дистресса, ДР и ТР у пациентов с НФ1. Она помогает людям сосредоточиться на ценностных отношениях и деятельности, что повышает качество жизни при НФ1 [61]. Поскольку важную роль в развитии дистресса вследствие появления большого количества кожных опухолей у пациентов с НФ1 играют дисфункциональные убеждения относительно своих собственных способностей, эффективными методами могут стать психологическое консультирование и обучение навыкам совладания, направленного на улучшение воспринимаемой самооценки и на выработку более адаптивных стратегий совладания [25].

Для терапии ПР у пациентов с НФ1 важное значение имеет оптимизм и уверенность в будущем [58], поэтому необходимым компонентом в лечении ПР должна стать просветительная работа со стороны врачей. Действительно, в настоящее время НФ1 уже не является неизлечимой болезнью. За последние несколько лет внедрена в практику таргетная терапия селуметинибом, показавшая свою противоопухолевую эффективность в отношении ПН [13]. Удаление множества искажающих внешность кожных нейрофибром с помощью хирургического лазера [12] также должно стать фактором, устраняющим негативный образ тела [20].

Помимо психотерапии для лечения ПР у пациентов с НФ1 были предложены некоторые специфические подходы и к фармакотерапии. В частности, для лечения СДВГ при НФ1 был изучен метилфенидат, стимулирующий дофаминергическую нейротрансмиссию. Согласно проведенному систематическому обзору, метилфенидат не только облегчает симптомы СДВГ у пациентов с НФ1, но также улучшает их когнитивные функции [62].

Предложено также использование ингибиторов mTOR (эверолимус) в фармакотерапии РАС при НФ1. В основе патогенеза РАС у пациентов с НФ1 лежит нарушение синаптической передачи через метаболический глутаматный рецептор 5, связанный с гиперактивной mTOR-опосредованной сигнализацией [63]. Однако в научной литературе данные о клинических исследованиях в лечении РАС эверолимусом не представлены.

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа является одним из самых распространенных наследственных опухолевых синдромов и характеризуется прогрессирующим течением с обезображиванием внешности пациентов. Основными причинами его возникновения служат множественные кожные или подкожные нейрофибромы, ПН и скелетные аномалии у большинства пациентов. Характерно также опухолевое поражение головного мозга и когнитивные нарушения. Качество жизни пациентов с НФ1 значительно

снижено по сравнению с общей популяцией и с людьми, страдающими кожными болезнями. Это обусловлено не только физическими дефектами, функциональными нарушениями и хроническими болями, но также формирующимися ПР. При НФ1 достоверно чаще развиваются расстройства сна, СДВГ и РАС, обусловленные патогенезом самого заболевания вследствие поражения головного мозга. Прогрессирование опухолевого синдрома, негативный образ тела, нарушение социальной адаптации служат причинами повышенного риска развития ТР

и ДР, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов с НФ1.

Анализ научной литературы о развитии ПР при НФ1 в разных странах свидетельствует о том, что ТР и ДР страдают 19–60 % пациентов, отмечается также повышенный риск суицида. Для повышения качества жизни при НФ1 необходимы комплексные меры с участием врачей различных специальностей в терапии ПР, включая не только психиатров, неврологов и психиатров, но также генетиков, онкологов и нейрохирургов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis // *Orphanet J Rare Dis.* – 2023. – Vol. 18 (1). – Art. 292. – <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C. et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 // *Clin Ter.* – 2020. – Vol. 171 (5). – Pp. e371–e377. – <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242>
- Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103. – Pp. 1035–54. – <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Copley-Merriman C., Yang X., Juniper M. et al. Natural history and disease burden of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas: A systematic literature review // *Adolesc Health Med Ther.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 55–66. – <https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
- Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C. et al. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): A meta-analysis // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 22 (1). – Art. 14. – <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03296-z>
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (17). – Pp. 1978–86. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>
- Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: A systemic review and meta-analysis // *Eur Spine J.* – 2024. – Vol. 33 (7). – Pp. 2646–2665. – <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08194-w>
- Genc A., Ünal Y., Ceylan A.C. et al. Clinical and molecular characterization of 148 pediatric neurofibromatosis type 1 patients: A single-center study identifying 14 novel variants // *Eur J Pediatr.* – 2025. – Vol. 184 (12). – Art. 751. – <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06611-w>
- Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1 // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41 (8). – Pp. 678–90. – <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003>
- Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis // *Epilepsy Res.* – 2024. – Vol. 208. – Art. 107476. – <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2024.107476>
- Al-Farsi F.A.H., Al-Alyani O.B.S., Al-Kumzari A. et al. Systemic review and meta-analysis of the intellectual integrity of children with neurofibromatosis type 1 // *World Neurosurg.* – 2022. – Vol. 157. – Pp. 69–74. – <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.081>
- Мустафин Р.Н. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2022. – Т. 9 (2). – С. 54–59. – <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-54-59>
- Han Y., Li B., Yu X. et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: A systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2024. – Vol. 271 (5). – Pp. 2379–2389. – <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12301-8>
- Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России // *Сибирский онкологический журнал.* – 2023. – Vol. 22 (3). – С. 119–124. – <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124>
- Vranceanu A.M., Zale E.L., Funes C.J. et al. Mind-body treatment for international English-speaking adults with neurofibromatosis via live videoconferencing: Protocol for a single-blind randomized controlled trial // *JMIR Res Protoc.* – 2018. – Vol. 7 (10). – e11008. – <https://doi.org/10.2196/11008>
- Lester E.G., Hopkins S.W., Popok P.J. et al. Adaptation of a live video mind-body program to a web-based platform for English-speaking adults with neurofibromatosis: Protocol for the NF-web study // *JMIR Res Protoc.* – 2021. – Vol. 10 (6). – e27526. – <https://doi.org/10.2196/27526>
- Volkstein P., Rodriguez D., Ferkal S. et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: A cross-sectional study of 79 cases // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160 (4). – Pp. 844–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08949.x>
- Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis // *Orphanet J Rare Dis.* – 2023. – Vol. 18 (1). – Art. 292. – <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C. et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 // *Clin Ter.* – 2020. – Vol. 171 (5). – Pp. e371–e377. – <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242>
- Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103. – Pp. 1035–54. – <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Copley-Merriman C., Yang X., Juniper M. et al. Natural history and disease burden of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas: A systematic literature review // *Adolesc Health Med Ther.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 55–66. – <https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
- Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C. et al. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): A meta-analysis // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 22 (1). – Art. 14. – <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03296-z>
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (17). – Pp. 1978–86. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>
- Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: A systemic review and meta-analysis // *Eur Spine J.* – 2024. – Vol. 33 (7). – Pp. 2646–2665. – <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08194-w>
- Genc A., Ünal Y., Ceylan A.C. et al. Clinical and molecular characterization of 148 pediatric neurofibromatosis type 1 patients: A single-center study identifying 14 novel variants // *Eur J Pediatr.* – 2025. – Vol. 184 (12). – Art. 751. – <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06611-w>
- Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1 // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41 (8). – Pp. 678–90. – <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003>
- Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis // *Epilepsy Res.* – 2024. – Vol. 208. – Art. 107476. – <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2024.107476>
- Al-Farsi F.A.H., Al-Alyani O.B.S., Al-Kumzari A. et al. Systemic review and meta-analysis of the intellectual integrity of children with neurofibromatosis type 1 // *World Neurosurg.* – 2022. – Vol. 157. – Pp. 69–74. – <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.081>
- Mustafin R.N. Osobennosti hirurgicheskogo lechenija nejrofibromatoza I tipa // *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* – 2022. – Т. 9 (2). – С. 54–59. – <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-54-59>
- Han Y., Li B., Yu X. et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: A systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2024. – Vol. 271 (5). – Pp. 2379–2389. – <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12301-8>
- Mustafin R.N. Vozmozhnosti diagnostiki i lechenija nejrofibromatoza 1-go tipa v Rossii // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* – 2023. – Vol. 22 (3). – С. 119–124. – <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124>
- Vranceanu A.M., Zale E.L., Funes C.J. et al. Mind-body treatment for international English-speaking adults with neurofibromatosis via live videoconferencing: Protocol for a single-blind randomized controlled trial // *JMIR Res Protoc.* – 2018. – Vol. 7 (10). – e11008. – <https://doi.org/10.2196/11008>
- Lester E.G., Hopkins S.W., Popok P.J. et al. Adaptation of a live video mind-body program to a web-based platform for English-speaking adults with neurofibromatosis: Protocol for the NF-web study // *JMIR Res Protoc.* – 2021. – Vol. 10 (6). – e27526. – <https://doi.org/10.2196/27526>
- Volkstein P., Rodriguez D., Ferkal S. et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: A cross-sectional study of 79 cases // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160 (4). – Pp. 844–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08949.x>

18. Wei G., Farooq J., Kumar A. Impact of mind-body treatment interventions on quality of life in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (1). – e14613. – <https://doi.org/10.1111/dth.14613>
19. Wolkenstein P., Zeller J., Revuz J. et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 128 cases // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137 (11). – Pp. 1421–5. – <https://doi.org/10.1001/archderm.137.11.1421>
20. Granstrom S., Langenbruch A., Augustin M. et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: Impact of disease visibility on body image // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 224 (2). – Pp. 160–167. – <https://doi.org/10.1159/000337548>
21. Kanaya M.R., Greenberg J., Bakhshae J. et al. Diverse learners: learning disabilities and quality of life following mind-body and health education interventions for adults with neurofibromatosis // *J Neurooncol.* – 2024. – Vol. 167 (2). – Pp. 315–322. – <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04610-9>
22. Sanagoo A., Jouybari L., Koohi F. et al. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis study // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 123. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
23. Reichardt C., Scherwath A., Felix Mautner V. et al. Psychische Belastung von Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1: Eine Längsschnittstudie [Psychological distress in adults with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study] // *Psychother Psychosom Med Psychol.* – 2013. – Vol. 63 (2). – Pp. 85–92. – <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321883>
24. Wang D.L., Smith K.B., Esparza S. et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14 (12). – Pp. 977–82. – <https://doi.org/10.1038/gim.2012.85>
25. Bottesi G., Spoto A., Trevisson E. et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182 (6). – Pp. 1449–1457. – <https://doi.org/10.1111/bjd.18363>
26. Bannon S.M., Hopkins S.W., Grunberg V.A. et al. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatosis: A person-centered analysis of illness adaptation // *J Neurooncol.* – 2022. – Vol. 156 (3). – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03928-y>
27. Kaczorowski J.A., Smith T.F., Shrewsbury A.M. et al. Neurofibromatosis type 1 implicates ras pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders // *Behav Genet.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 191–202. – <https://doi.org/10.1007/s10519-020-09991-x>
28. Serur Y., Russo O., McGhee C.A. et al. Increased prevalence of psychiatric disorders in children with RASopathies: Comparing NF1, Noonan syndrome spectrum disorder, and the general population // *Genes (Basel).* – 2025. – Vol. 16 (7). – Art. 843. – <https://doi.org/10.3390/genes16070843>
29. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet A.* – 2022. – Vol. 188 (8). – Pp. 2277–2292. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62773>
30. Vogel A.C. Editorial: Understanding the nature of attention problems in neurofibromatosis type 1: Clinical and research implications // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 419–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.12.005>
31. Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C. et al. Autism spectrum disorder in an unselected cohort of children with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Autism Dev Disord.* – 2018. – Vol. 48 (7). – Pp. 2278–2285. – <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3478-0>
32. Plasschaert E., Descheemaeker M.J., Van Eylen L. et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 168B (1). – Pp. 72–80. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32280>
33. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev Med Child Neurol.* – 2021. – Vol. 63 (2). – Pp. 226–232. – <https://doi.org/10.1111/dmnc.14558>
34. Sanchez-Marco S.B., Lopez-Pison J., Serrano-Vinuales I. et al. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual [Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience] // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 68 (1). – Pp. 7–10.
35. Galasso C., Lo-Castro A., Di Carlo L. et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29 (10). – Pp. 1320–6. – <https://doi.org/10.1177/0883073813517001>
36. Hou Y., Yu L., Liu D. et al. Systematic review and meta-analysis: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 447–462. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.09.011>
37. Saini L., Mukherjee S., Gunasekaran P.K. et al. Sleep problems in children with neurocutaneous syndromes: A cross-sectional study // *J Child Neurol.* – 2022. – Vol. 37 (10–11). – Pp. 864–870. – <https://doi.org/10.1177/08830738221114560>
38. Kenborg L., Andersen E.W., Duun-Henriksen A.K. et al. Psychiatric disorders in individuals with neurofibromatosis 1 in Denmark: A nationwide register-based cohort study // *Am J Med Genet A.* – 2021. – Vol. 185 (12). – Pp. 3706–3716. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62436>
39. Brar K.S., Trivedi C., Kaur N. et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in patients with neurofibromatosis // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2023. – Vol. 25 (5). – 23m03514. – <https://doi.org/10.4088/PCC.23m03514>
40. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T. et al. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43 (5). – Pp. 897–910. – <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>
41. Wei G., Farooq J., Kumar A. Impact of mind-body treatment interventions on quality of life in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (1). – e14613. – <https://doi.org/10.1111/dth.14613>
42. Wolkenstein P., Zeller J., Revuz J. et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 128 cases // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137 (11). – Pp. 1421–5. – <https://doi.org/10.1001/archderm.137.11.1421>
43. Granstrom S., Langenbruch A., Augustin M. et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: Impact of disease visibility on body image // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 224 (2). – Pp. 160–167. – <https://doi.org/10.1159/000337548>
44. Kanaya M.R., Greenberg J., Bakhshae J. et al. Diverse learners: learning disabilities and quality of life following mind-body and health education interventions for adults with neurofibromatosis // *J Neurooncol.* – 2024. – Vol. 167 (2). – Pp. 315–322. – <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04610-9>
45. Sanagoo A., Jouybari L., Koohi F. et al. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis study // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 123. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
46. Reichardt C., Scherwath A., Felix Mautner V. et al. Psychische Belastung von Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1: Eine Längsschnittstudie [Psychological distress in adults with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study] // *Psychother Psychosom Med Psychol.* – 2013. – Vol. 63 (2). – Pp. 85–92. – <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321883>
47. Wang D.L., Smith K.B., Esparza S. et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14 (12). – Pp. 977–82. – <https://doi.org/10.1038/gim.2012.85>
48. Bottesi G., Spoto A., Trevisson E. et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182 (6). – Pp. 1449–1457. – <https://doi.org/10.1111/bjd.18363>
49. Bannon S.M., Hopkins S.W., Grunberg V.A. et al. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatosis: A person-centered analysis of illness adaptation // *J Neurooncol.* – 2022. – Vol. 156 (3). – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03928-y>
50. Kaczorowski J.A., Smith T.F., Shrewsbury A.M. et al. Neurofibromatosis type 1 implicates ras pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders // *Behav Genet.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 191–202. – <https://doi.org/10.1007/s10519-020-09991-x>
51. Serur Y., Russo O., McGhee C.A. et al. Increased prevalence of psychiatric disorders in children with RASopathies: Comparing NF1, Noonan syndrome spectrum disorder, and the general population // *Genes (Basel).* – 2025. – Vol. 16 (7). – Art. 843. – <https://doi.org/10.3390/genes16070843>
52. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet A.* – 2022. – Vol. 188 (8). – Pp. 2277–2292. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62773>
53. Vogel A.C. Editorial: Understanding the nature of attention problems in neurofibromatosis type 1: Clinical and research implications // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 419–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.12.005>
54. Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C. et al. Autism spectrum disorder in an unselected cohort of children with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Autism Dev Disord.* – 2018. – Vol. 48 (7). – Pp. 2278–2285. – <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3478-0>
55. Plasschaert E., Descheemaeker M.J., Van Eylen L. et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 168B (1). – Pp. 72–80. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32280>
56. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev Med Child Neurol.* – 2021. – Vol. 63 (2). – Pp. 226–232. – <https://doi.org/10.1111/dmnc.14558>
57. Sanchez-Marco S.B., Lopez-Pison J., Serrano-Vinuales I. et al. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual [Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience] // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 68 (1). – Pp. 7–10.
58. Galasso C., Lo-Castro A., Di Carlo L. et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29 (10). – Pp. 1320–6. – <https://doi.org/10.1177/0883073813517001>
59. Hou Y., Yu L., Liu D. et al. Systematic review and meta-analysis: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 447–462. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.09.011>
60. Saini L., Mukherjee S., Gunasekaran P.K. et al. Sleep problems in children with neurocutaneous syndromes: A cross-sectional study // *J Child Neurol.* – 2022. – Vol. 37 (10–11). – Pp. 864–870. – <https://doi.org/10.1177/08830738221114560>
61. Kenborg L., Andersen E.W., Duun-Henriksen A.K. et al. Psychiatric disorders in individuals with neurofibromatosis 1 in Denmark: A nationwide register-based cohort study // *Am J Med Genet A.* – 2021. – Vol. 185 (12). – Pp. 3706–3716. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62436>
62. Brar K.S., Trivedi C., Kaur N. et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in patients with neurofibromatosis // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2023. – Vol. 25 (5). – 23m03514. – <https://doi.org/10.4088/PCC.23m03514>
63. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T. et al. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43 (5). – Pp. 897–910. – <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>

41. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182 (7). – Pp. 1704–1715. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61627>
42. Dance B., Dardare A., Fleming J. et al. The impact of cutaneous neurofibromas on quality of life and mental health in neurofibromatosis type 1 // *J Dermatol*. – 2024. – Vol. 51 (8). – Pp. 1050–1059. – <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17276>
43. Yamauchi T., Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A nationwide database study in Japan from 2015 to 2019 // *Environ Health Prev Med*. – 2023. – Vol. 28. – Art. 77. – <https://doi.org/10.1265/ehpm.23-00221>
44. Hamoy-Jimenez G., Kim R., Suppiah S. et al. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada // *Neurooncol Adv*. – 2020. – Vol. 2, suppl. 1. – Pp. i141–i149. – <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa003>
45. Yoo H.K., Porteous A., Ng A. et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: A cross-sectional survey // *BMC Neurol*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 419. – <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03429-7>
46. Cohen J.S., Levy H.P., Sloan J. et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: Prevalence and impact on quality of life // *Clin Genet*. – 2015. – Vol. 88 (5). – Pp. 425–30. – <https://doi.org/10.1111/cge.12551>
47. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A Systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer // *Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 634–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2015.06.005>
48. Belzeaux R., Lançon C. Neurofibromatose de type 1. Troubles psychiatriques et altération de la qualité de vie [Neurofibromatosis type 1: Psychiatric disorders and quality of life impairment] // *Presse Med*. – 2006. – Vol. 35 (2). – Pp. 277–80. – [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74570-5](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74570-5)
49. Berardelli I., Maraone A., Belvisi D. et al. The importance of suicide risk assessment in patients affected by neurofibromatosis // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – Vol. 2021. – Vol. 25 (4). – Pp. 350–355. – <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1921217>
50. Lester E.G., Wang K.E., Blakeley J.O. et al. Occurrence and severity of suicidal ideation in adults with neurofibromatosis participating in a mind-body RCT // *Cogn Behav Neurol*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 19–27. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000332>
51. Wiener L., Battles H., Bedoya S.Z. et al. Identifying symptoms of distress in youth living with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Genet Couns*. – 2018. – Vol. 27 (1). – Pp. 115–123. – <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0128-1>
52. Armand M.L., Taieb C., Bourgeois A. et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: Development and validation of a burden assessment tool // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>
53. Payne J.M., Walsh K.S., Pride N.A. et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: Evidence for clinical trial outcomes // *Dev Med Child Neurol*. – 2020. – Vol. 62 (7). – Pp. 813–819. – <https://doi.org/10.1111/dmcn.14517>
54. Vranceanu A.M., Merker V.L., Plotkin S.R. et al. The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: Results from a pilot study // *J Neurooncol*. – 2014. – Vol. 120 (1). – Pp. 103–9. – <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1522-2>
55. Vranceanu A.M., Manghani H.R., Choukas N.R. et al. Effect of mind-body skills training on quality of life for geographically diverse adults with neurofibromatosis: A fully remote randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – e2320599. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20599>
56. D'Silva S., Poscablo C., Habousha R. et al. Mind-body medicine therapies for a range of depression severity: A systematic review // *Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 53 (5). – Pp. 407–423. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.006>
57. Lester E., DiStefano S., Mace R. et al. Virtual mind-body treatment for geographically diverse youth with neurofibromatosis: A pilot randomized controlled trial // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2020. – Vol. 62. – Pp. 72–78. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.12.001>
58. Grunberg V.A., Bakhshaie J., Manghani H. et al. Mindfulness, coping, and optimism as mechanisms of change in the 3RP-NF intervention // *J Clin Psychol*. – 2024. – Vol. 80 (2). – Pp. 456–470. – <https://doi.org/10.1002/jclp.23623>
59. McDermott K., Bakhshaie J., Brewer J. et al. The impact of a virtual mind-body program on symptoms of depression and anxiety among international English-speaking adults with neurofibromatosis // *Am J Med Genet A*. – 2024. – Vol. 194 (6). – e63543. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63543>
60. Yoncheva Y.N., Hardy K.K., Lurie D.J. et al. Computerized cognitive training for children with neurofibromatosis type 1: A pilot resting-state fMRI study // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 266. – Pp. 53–58. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.003>
61. Martin S., Wolters P.L., Toledo-Tamula M.A. et al. Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy // *Am J Med Genet A*. – 2016. – Vol. 170 (6). – Pp. 1462–70. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37623>
62. Torres Nupan M.M., Velez Van Meerbeke A., Lopez Cabra C.A., Herrera Gomez P.M. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1 // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – Art. 227. – <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>
63. Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. – Vol. 15 (5). – Pp. 533–43. – <https://doi.org/10.2174/1871527315666160413120638>
41. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182 (7). – Pp. 1704–1715. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61627>
42. Dance B., Dardare A., Fleming J. et al. The impact of cutaneous neurofibromas on quality of life and mental health in neurofibromatosis type 1 // *J Dermatol*. – 2024. – Vol. 51 (8). – Pp. 1050–1059. – <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17276>
43. Yamauchi T., Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A nationwide database study in Japan from 2015 to 2019 // *Environ Health Prev Med*. – 2023. – Vol. 28. – Art. 77. – <https://doi.org/10.1265/ehpm.23-00221>
44. Hamoy-Jimenez G., Kim R., Suppiah S. et al. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada // *Neurooncol Adv*. – 2020. – Vol. 2, suppl. 1. – Pp. i141–i149. – <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa003>
45. Yoo H.K., Porteous A., Ng A. et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: A cross-sectional survey // *BMC Neurol*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 419. – <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03429-7>
46. Cohen J.S., Levy H.P., Sloan J. et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: Prevalence and impact on quality of life // *Clin Genet*. – 2015. – Vol. 88 (5). – Pp. 425–30. – <https://doi.org/10.1111/cge.12551>
47. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A Systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer // *Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 634–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2015.06.005>
48. Belzeaux R., Lançon C. Neurofibromatose de type 1. Troubles psychiatriques et altération de la qualité de vie [Neurofibromatosis type 1: Psychiatric disorders and quality of life impairment] // *Presse Med*. – 2006. – Vol. 35 (2). – Pp. 277–80. – [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74570-5](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74570-5)
49. Berardelli I., Maraone A., Belvisi D. et al. The importance of suicide risk assessment in patients affected by neurofibromatosis // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – Vol. 2021. – Vol. 25 (4). – Pp. 350–355. – <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1921217>
50. Lester E.G., Wang K.E., Blakeley J.O. et al. Occurrence and severity of suicidal ideation in adults with neurofibromatosis participating in a mind-body RCT // *Cogn Behav Neurol*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 19–27. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000332>
51. Wiener L., Battles H., Bedoya S.Z. et al. Identifying symptoms of distress in youth living with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Genet Couns*. – 2018. – Vol. 27 (1). – Pp. 115–123. – <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0128-1>
52. Armand M.L., Taieb C., Bourgeois A. et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: Development and validation of a burden assessment tool // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>
53. Payne J.M., Walsh K.S., Pride N.A. et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: Evidence for clinical trial outcomes // *Dev Med Child Neurol*. – 2020. – Vol. 62 (7). – Pp. 813–819. – <https://doi.org/10.1111/dmcn.14517>
54. Vranceanu A.M., Merker V.L., Plotkin S.R. et al. The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: Results from a pilot study // *J Neurooncol*. – 2014. – Vol. 120 (1). – Pp. 103–9. – <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1522-2>
55. Vranceanu A.M., Manghani H.R., Choukas N.R. et al. Effect of mind-body skills training on quality of life for geographically diverse adults with neurofibromatosis: A fully remote randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – e2320599. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20599>
56. D'Silva S., Poscablo C., Habousha R. et al. Mind-body medicine therapies for a range of depression severity: A systematic review // *Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 53 (5). – Pp. 407–423. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.006>
57. Lester E., DiStefano S., Mace R. et al. Virtual mind-body treatment for geographically diverse youth with neurofibromatosis: A pilot randomized controlled trial // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2020. – Vol. 62. – Pp. 72–78. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.12.001>
58. Grunberg V.A., Bakhshaie J., Manghani H. et al. Mindfulness, coping, and optimism as mechanisms of change in the 3RP-NF intervention // *J Clin Psychol*. – 2024. – Vol. 80 (2). – Pp. 456–470. – <https://doi.org/10.1002/jclp.23623>
59. McDermott K., Bakhshaie J., Brewer J. et al. The impact of a virtual mind-body program on symptoms of depression and anxiety among international English-speaking adults with neurofibromatosis // *Am J Med Genet A*. – 2024. – Vol. 194 (6). – e63543. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63543>
60. Yoncheva Y.N., Hardy K.K., Lurie D.J. et al. Computerized cognitive training for children with neurofibromatosis type 1: A pilot resting-state fMRI study // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 266. – Pp. 53–58. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.003>
61. Martin S., Wolters P.L., Toledo-Tamula M.A. et al. Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy // *Am J Med Genet A*. – 2016. – Vol. 170 (6). – Pp. 1462–70. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37623>
62. Torres Nupan M.M., Velez Van Meerbeke A., Lopez Cabra C.A., Herrera Gomez P.M. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1 // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – Art. 227. – <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>
63. Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. – Vol. 15 (5). – Pp. 533–43. – <https://doi.org/10.2174/1871527315666160413120638>