

УДК 616—006.38.03

Нейрофіброматоз-1 (огляд літератури)

Квасніцький М.В.

Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: нейрофіброматоз-1 (НФ-1); синоніми: нейрофіброматоз 1-го типу, периферичний нейрофіброматоз, класичний нейрофіброматоз, нейрофіброматоз Реклінгаузена, хвороба Реклінгаузена.

Вступ. Нейрофіброматоз-1 — одне з найпоширеніших аутосомно-домінантних моногенних захворювань людини, що проявляється множинними пухлинами будь-якого органа чи системи, але найчастіше уражає шкіру. [57, 100]. Шкірні прояви хвороби, окрім нейрофібром, рідко плексиформних, характеризуються наявністю численних плям кольору кави з молоком, пахвових та (чи) пахвинних плям типу веснянок (ластовиння). Інші можливі прояви — оптичні гліоми, кісткові аномалії, розумове відставання.

Відомі літературні джерела зафіксували спорадичні повідомлення про хворих з множинними шкірними пухлинами ще у XVIII столітті [7, 125]. Але тільки von Recklinghausen у 1882 р. [124] вперше описав шкірні пухлини, що розвиваються з оболонок нервів, ним же був запропонований термін “нейрофіброма”. І вже в XX столітті було виявлено спадковий характер цього захворювання [117] та аутосомно-домінантний тип його успадкування [27, 93]. Протягом останнього десятиріччя були досягнуті революційні успіхи в молекулярній генетиці, що дозволило спочатку встановити локалізацію патології [10, 107], а у 1990 р. провести клонування НФ-1-гена і виділити його продукт — білок нейрофібромін [19, 29, 54, 121, 127].

Класифікація. Незважаючи на зазначені досягнення, діагноз НФ-1 і досі базується на клінічних ознаках. Враховуючи полісистемний характер ураження при нейрофіброматозі, що, відповідно, зумовлює полісиндромні прояви цього факоматозу (від гр. phacos — пляма), пошук принципів, класифікації хвороби суперечливий. Так, у 1963 р. [4] виділено три форми нейрофіброматозу: шкірно-нервову, центральну і вісцеральну, які зустрічаються як ізольовано, так і в комбінації, що свідчить про складність диференціації. У 1982 р. [99] запропоновано класифікацію, яка включає сім типів нейрофіброматозу, але й вона не знайшла широкого застосування через недостатньо чіткі критерії поділу. В 1988 р. [56] висунуто підкласифікацію трьох

типів нейрофіброматозу, окрім НФ-1: центральний нейрофіброматоз (коли головною особливістю є наявність двобічних слухових невриноном) [37, 58], сегментарний нейрофіброматоз (коли прояви НФ-1 обмежені однією частиною тіла, одним або декількома суміжними дерматомами) [18, 80] та сімейні плями кольору кави з молоком, що є єдиною шкірною ознакою хвороби [99]. За іншою теорією [106], сегментарний нейрофіброматоз швидше характеризується як мозаїчна форма НФ-1, ніж являє собою окрему генетично обумовлену хворобу. У 1986 р. [18] виділено чотири типи нейрофіброматозу, кожний із яких має клінічні і генетичні відмінності. Разом з тим, дослідники майже однотайно вказують на два типи нейрофіброматозу, поділяючи його на периферичний і центральний, або, відповідно, нейрофіброматоз-1 і нейрофіброматоз-2, згідно з сучасною термінологією [113, 129]. Така однотайність пов'язана не тільки із наявністю чітких клінічних ознак кожного із цих типів нейрофіброматозу, але й з наявністю окремих генних ознак. Тільки J.Schwarz, A.J.Belzberg [106] стверджують, що НФ-1 та НФ-2 як окремі форми нейрофіброматозу обґрунтувати неможливо.

Епідеміологія. Класичний периферичний нейрофіброматоз становить від 85% [11] до 95% [129] усіх випадків нейрофіброматозу. Загальна кількість хворих з нейрофіброматозом-1 в усьому світі наближається до 1 млн [25]. Середня тривалість життя таких хворих дорівнює 61,6 року, що на 4—5 років (на 10—15 років [96]) менше порівняно із загальною популяцією людей [135]. Є повідомлення [28] про те, що тривалість життя при нейрофіброматозі становить 38 років, у той час як в загальній популяції цей показник дорівнює 65 років. А на основі аналізу смертних випадків в США за період 1983—1997 років [97] показано, що середня тривалість життя людей, які померли внаслідок НФ-1, була 54,4 року при тривалості його в загальній популяції 70,1 року. Як справедливо зауважують автори [61], більшість лікарів у своїй практиці зустрічаються з одним чи двома

пацієнтами з нейрофіброматозом. Поширеність НФ-1, за різними авторами, залежно від регіону і методик пошуку, коливається в таких межах: один хворий на 2500—3300 людей в США [27], на 3000 людей в Німеччині і Канаді [43, 123] і на 7800 — у колишньому СРСР [108]. При цьому [43] відсутні будь-які етнічні особливості. Дослідники [56, 105] наводять практично однакові показники поширеності НФ-1: один хворий на 4600 і на 4900 людей, відповідно. Спостереження велось за 83 пацієнтами з НФ-1 із 68 сімей південно-східного Уельсу, де на той час проживали 668100 чоловік. Окрім згаданих 83 пацієнтів, було обстежено 115 їхніх прямих родичів, з яких у 52 виявили НФ-1. Таким чином, загальна кількість хворих з НФ-1 в зоні спостереження становила 135. Отже, один хворий припадає на 4900 людей (20 на 10⁵ населення). Вікові піки цієї кількості пацієнтів були такі: 10—19 років мали 30 пацієнтів; 20—29 років — 26; 30—39 років — 20, — охопивши таким чином, весь віковий діапазон від 11 міс до 83 років.

Патоморфологія. Гістогенез нейрофібром складний, що відображається в полярності наукових поглядів: одні дослідники переконані, що в ньому домінує неврогенний компонент [2], інші стверджують, що головне значення має сполучнотканинний [68, 112]. Полярність у поглядах на структуру шкірних пухлин зумовлена, як вважають дехто з авторів [2], дослідженням цих пухлин на різних стадіях їхнього розвитку. Так, на ранніх стадіях [1] було виявлено велику кількість клітинних елементів із домінуванням клітин, подібних до швановських, а на пізніх стадіях — переважно фібропластичні і волокнисті елементи. Хоча більшість авторів спостерігали наявність елементів як нервової тканини, так і ендо- та периневрія [98].

Генетика. Ген НФ-1 розміщується біля центромери, в довгому плечі 17-ї хромосоми (17q11.2) [10, 107]. Відома повна послідовність НФ-1-гена [50, 122], який є досить великим (350 кілобаз, 60 окремих екзонів) і кодує щонайменше чотири окремих транскрипти [109, 113]. Вивчення нейрофіброміну — похідного гена НФ-1, який являє собою великий білок, що складається з 2818 амінокислот [90], — дозволило проникнути в функцію цього білка як інгібітора пухлин [13, 109]. Нейрофібромін, ймовірно, має й інші функції, але вони ще не уточнені [49]. Більшість авторів [8,96], вказуючи на велику різноманітність мутацій НФ-1-гена у пацієнтів з нейрофіброматозом-1, підкреслюють, що не зустрічали мутацій, які часто повторюються, а також кореляції між конкретними мутаціями і клінічними проявами.

Діагностичні критерії. Клінічні прояви. У 1987 р. Національним інститутом здоров'я (НИН) США на конференції згоди по нейрофіброматозу були розроблені діагностичні критерії нейрофіброматозу-1 [113].

Згідно з цими критеріями, діагноз НФ-1 може бути встановлений при наявності двох чи більше ознак із наведених нижче:

- шість і більше плям кольору кави з молоком розміром понад 5 мм у більшому діаметрі у дітей допубертатного віку і понад 15 мм у найбільшому діаметрі у дітей в постпубертатний період;

- дві чи більше нейрофібром будь-якого типу або одна чи більше плексіформних нейрофібром;

- численні дрібні плями типу ластовиння (веснянок) в пахвових та пахвинних ділянках;

- оптична гліома;

- два чи більше вузликів Ліша на райдужній оболонці, діагностованих за допомогою щільної лампи;

- дисплазія крила клиноподібної кістки чи стоншення кортикального шару довгих кісток із псевдоартрозом чи без нього;

- наявність у родичів по прямій лінії (батьків, дітей, братів, сестер) нейрофіброматозу-1, згідно з вищенаведеними критеріями.

Оскільки жодна окрема ознака не є патогномонічною для НФ-1, принаймні, дві особливості з цього списку повинні бути присутні, щоб мати підставу встановити діагноз [103]. Вірогідність та чутливість НИН-критеріїв нейрофіброматозу-1 у дорослих висока [52]. Результати обстеження 1893 пацієнтів з НФ-1 віком до 21 року з міжнародної бази даних національної фундації нейрофіброматозу (США) показали, що 100% вірогідність НИН-критеріїв спостерігається в 20 років, 97% — в 8 років і тільки 46% — у віці 1 року. З огляду на це фахівці прийшли до висновку про необхідність модифікації діагностичних НИН-критеріїв для дітей раннього віку.

Більшість авторів, повідомляючи про головні клінічні прояви нейрофіброматозу-1, вказують при цьому і на послідовність їхньої появи у пацієнтів: плями кольору кави з молоком, пахвинні веснянки, вузлики Ліша та нейрофіброми [31]. Одним із яскравих представників факоматозу, що характеризується вродженими вадами розвитку ектодермальних структур, є тип нейрофіброматозу-1, при якому виявляються нейрофіброми і дві форми пігментації шкіри: плями кольору кави з молоком та веснянки (ластовиння). Плями кольору кави з молоком різної інтенсивності забарвлення з рівними контурами розміром від 0,5 до 50 см (левова частина їх — до 10 см) поміча-

ються батьками у дітей на першому році життя в 80% випадків і до 4 років — в усіх хворих дітей [56]. Разом з тим, трапляється до шести плям кольору кави з молоком у людей без НФ-1 [27]. Інша форма пігментації шкіри, пов'язана з НФ-1, — це веснянки, які найчастіше локалізуються по три і більше в пахвовій (67%), пахвинній (44%) і в субмамарній ділянках у дорослих жінок (21%) [26, 56]. Діаметрально протилежні дані зустрічаються в літературі стосовно віку, в якому виявляються веснянки: одні стверджують, що в пахвовій ділянці веснянки раніше як у віці 7 років не виникають [56], інші спостерігали їх (у пахвинній ділянці і в пахвовій) у 81% дітей віком до 6 років [26].

Вперше виявлено кольорові вузлики на райдужці у хворих з нейрофіброматозом 1937 р. [72], але значна поширеність цих вузликів була встановлена пізніше [70]. Вузлики Ліша (гамартома райдужної оболонки) проявляються як випуклі поверхневі скупчення пігментних клітин (від ледь помітних за розміром до 5 мм у діаметрі) на райдужній оболонці ока, які можна побачити при дослідженні щілинною лампою. Ці вузлики були виявлені в 93% пацієнтів віком до 5 років і середня їх кількість приблизно дорівнювала 25 на кожного, при варіаціях від 1 до 100 [56], тоді як [70] у віці від 5 до 6 років вузлики Ліша знаходять тільки в 15—20% дітей з НФ-1. А [103] більшість дослідників стверджують, що вузлики Ліша з'являються в підлітковому віці. Деякі автори [12] вважають, що офтальмологічну експертизу слід обов'язково проводити вже при підозрі на НФ-1.

Шкірні нейрофіброми м'якої ("желатинової") консистенції з рожевим чи фіолетовим відтінком з'являються в будь-якому віці, але найчастіше в пубертатний період [103]. Підшкірні ж нейрофіброми зустрічаються значно рідше, мають тверду консистенцію, розташовуються вздовж периферичних нервів [56]. Кількість пухлинних утворень буває різна: від поодиноких до кількох десятків і навіть до кількох тисяч пухлин [5]. Щоб нейрофіброма виступала як діагностичний критерій НФ-1, необхідна наявність двох пухлин, оскільки наявність однієї нейрофіброми, звичайно, можлива і в людей без нейрофіброматозу [103]. Аналіз клінічних проявів НФ-1 у 523 пацієнтів із 304 сімей виявив: шкірні нейрофіброми — в 59,4% обстежених, підшкірні нейрофіброми — в 45,5% і плексиформні нейрофіброми — в 15,3% випадків [78]. Спостереження, проведені також на численному клінічному матеріалі (376 пацієнтів з НФ-1 у віковому діапазоні 0,1—48 років) надали дещо іншу статистику частоти нейрофібром: підшкірних — 222, шкірних — 91, внутрішніх — 25, плексиформних — 31 і висячих нейро-

фібром — 11 [40]. Повідомляється про ріст нових нейрофібром (60%) і збільшення існуючих (52%) під час вагітності у жінок з НФ-1 [35]. Описано [41] дуже рідкісний випадок нейрофіброми молочної залози у пацієнтки з НФ-1. У 12 хворих з численними шваномами [86] не було виявлено інших ознак нейрофіброматозу. У зв'язку з цим слід остерігатися можливої гіпердіагностики НФ-1. Плексиформні нейрофіброми майже завжди є вродженими пухлинами, пов'язаними з дифузною гіпертрофією із збереженою організацією пучка нерва [132]. Однак при ретроспективному огляді 68 пацієнтів з НФ-1 тільки в 44% випадків ці пухлини були діагностовані у дітей віком до 5 років, причому, в 2 випадках вони стали злоякісними [126].

Оскільки ген НФ-1 є інгібітором пухлин, то пацієнти з НФ-1 мають високий ризик розвитку як доброякісних, так і злоякісних пухлин [81, 84, 102, 118]. Пухлини периферичних нервів виявляються майже в усіх хворих з НФ-1 [104]. Окрім вже розглянутих вище нейрофібром, на великому клінічному матеріалі [78] знаходять пухлини ЦНС в 9,4% випадків, причому, половина з них — оптичні гліоми (4,8%) і нейрофіброми спинномозкові (в 2,1% випадків). У той же час [67], повідомляють про розвиток тільки астроцитом у хворих з НФ-1 в 15—20% випадків. Серед 1400 пацієнтів з НФ-1 було виявлено спинномозкові пухлини в 23, що склало 1,6% [116], причому, вони локалізувались рівномірно в усіх відділах хребта і, головним чином, інтрадурально [64]. Другою за поширеністю після нейрофіброми пухлиною є гліома зорового нерва, що розвивається як його стовщення внаслідок надмірної кількості патологічної гліальної тканини [34], частота виникнення якої складає від 1,5% [56] до 7% [76] і навіть 15% [34, 69] у дітей із НФ-1. Зауважують [75], що серед пухлин ЦНС у пацієнтів з НФ-1 переважають оптичні гліоми і гліоми стовбура головного мозку. Автори підкреслюють, що оптичні гліоми діагностуються у дітей віком до 7 років (найчастіше 3 років) [31], із середнім віком початку захворювання 4,1 року [21], і проявляються зниженням гостроти зору у 47% пацієнтів [9]. Ці пухлини протікають м'якше у тих дітей, що мають НФ-1, отже, вони є сприятливою ознакою для них [14,32,110]. У більшості хворих з оптичними гліомами при НФ-1 визначається повільний їх ріст, і це може швидше відповідати периневральному гліоматозу, ніж пілоцитарній астроцитомі [21]. Разом з тим, повідомлялось [17] про випадок із симптоматичною оптичною гліомою, що не відповідала НІН-діагностичним критеріям, хоча у хворого була мутація НФ-1-гена. Цей випадок свідчить про можливість малосимптомного НФ-1.

Дослідники стверджують про можливість розвитку нейрофіброму у грудній клітці [83], кишечнику [15] і навіть жовчній протоці, ймовірно, з ураженням підслизовими нейрофібромами травного каналу (в 25% випадків) [115], а також про можливість виникнення у хворих з НФ-1 феохромоцитом [94], рабдоміосарком і ювенільної хронічної мієлоїдної лейкемії [52,77]. Виявлено асоціацію між шкірною меланою і НФ-1 [45], що є швидше закономірністю, ніж збігом [136].

Усі нейрофіброми повинні розглядатись з точки зору ризику їх злоякісного переродження [106], можливість якого в 34 рази перевищує можливість розвитку злоякісних пухлин у людей без нейрофіброматозу [97]. За літературними даними, найчастішою причиною смерті у хворих з НФ-1 є малігнізація. НФ-1 — головний фактор ризику розвитку злоякісних пухлин з оболонок периферичних нервів (MPNST) [65]. Ризик розвитку злоякісних пухлин з оболонок периферичних нервів — нейрофібросарком, злоякісних шваном, нейрофіброму типу “гантелей” у хворих з НФ-1 складає від 5 до 20% [6, 52]. У двох найтриваліших дослідженнях (Данія, США) [16, 27] встановлено, що частота злоякісних пухлин у хворих з НФ-1 складає 8%, якщо серед цих хворих переважають жінки [111], а також у разі існування ризику тяжкого перебігу нейрофіброматозу, включаючи злоякісне переродження, при успадкуванні захворювання по материнській лінії [79]. Швидкий ріст нейрофіброми, біль, неврологічний дефіцит можуть бути ознаками наявності MPNST [106]. Вказують [63], що у пацієнтів з НФ-1 біль, пов’язаний з пухлинним утворенням, є фактором найбільшого ризику злоякісного переродження. У виявленні злоякісного процесу, окрім біопсії, в пацієнтів з плексиформними нейрофібромами значну роль відіграє [18] фтордеоксиглюкозопозитронна емісійна томографія [39]. Встановлено певний зв’язок між трансформацією нейрофіброму у злоякісні утворення з СКKN2A/p16-геном: малігнізація пов’язана з втратою активності p16-білка, що є наслідком гомозиготної мутації в СКKN2A/p16-гені. В той же час, аналіз мутацій СКKN2A/p16-гена у пацієнтів із злоякісними пухлинами з оболонок периферичних нервів не показав жодних змін [82]. Аналіз результатів комп’ютерного цитогенетичного обстеження 51 хворого із злоякісними пухлинами периферичних нервів, у тому числі із MPNST, асоційованими з НФ-1, і спорадичними, виявив мутації в різних хромосомах, що свідчить про різний онкогенез цих пухлин.

Другорядні прояви хвороби. Одним із закономірних проявів НФ-1 є наявність гіперінтен-

сивних вогнищ у хворих, що візуалізуються на МРТ головного мозку в T_2 -виваженому режимі (при відсутності цих вогнищ в T_1 -виваженому режимі і на КТ). Ці гіперінтенсивні вогнища, клінічне значення яких невідоме [38], через що вони були названі непізнаними яскравими об’єктами (UBks), виявляються в кількості від 60% [119] до 93% [47] у дітей з НФ-1, причому, найчастіше у віці 4—10 років [47]. Встановлено зв’язок між UBks і відставанням дітей з НФ-1 у розвитку [59, 85], причому, UBks пов’язується з мієлінізацією. Останнє підтверджується кількісною магнітно-резонансною спектроскопічною томографією із встановленням підвищеного рівня холіну, що відображає підвищений обмін мієліну, який супроводжується нейропільним ураженням [128]. У той же час не виявлено кореляції [101] між UBks і зниженням інтелекту. Типові UBks зникають із віком і, як правило, локалізуються симетрично в білих кулях (30,4%), мозочку (23,5%), середньому мозку (16,2%) у хворих з високою частотою пухлин (17%), що протікають безсимптомно [103]. А в 11% дітей з НФ-1 виявляються проліферативні зміни в UBks, причому, ризик проліферації в них високий у дітей з великими кількостями і розміром цих UBks [47]. Отже, UBks можуть бути корисними як додатковий діагностичний критерій для встановлення НФ-1 у дітей [30].

У хворих з НФ-1 зустрічаються відносна макроцефалія (24%), диспластичний сколіоз. Крім того, діти з НФ-1 в середньому нижчі (13%) і важчі (переважно хлопчики) порівняно зі своїми однолітками [84,114]. Щоправда, дехто з дослідників [23] відмінностей у зрості між хворими на НФ-1 і здоровими дітьми не спостерігали; вважають, що ця різниця стає помітною в юнацькому віці і це не пов’язано із ступенем тяжкості хвороби. Помірний надмір маси характерний для дорослих з НФ-1, головним чином для чоловіків. Макроцефалія, а також невідповідність макроцефалії і зросту більш властива хлопчикам і, ймовірно, залежить від ступеня тяжкості захворювання. Існує думка [137], що макроцефалія може виступати як прогностичний фактор, вказуючи на тяжкий перебіг НФ-1 у таких хворих. Однак ні низький зріст, ні макроцефалія чи диспластичний сколіоз не достатньо специфічні ознаки, щоб бути діагностичними критеріями для НФ-1 [52].

Розумове відставання — одна з особливостей дітей з НФ-1 і зустрічається в 40—60% пацієнтів [54,85]. Важкі для розпізнавання патології типу олігофренії дуже рідко зустрічаються у хворих на нейрофіброматоз [56]. Аналіз 523 випадків НФ-1 серед хворих з 304 сімей виявив епілепсію у 23, що склало 4,3% [78]. В

іншому дослідженні епілептичні приступи спостерігались [60] у 18% пацієнтів з НФ-1 і в більшості випадків при цьому зміни виявлялись при томографії головного мозку.

В результаті обстеження 181 хворого з НФ-1 [22] встановлено, що головний біль не є обов'язковою ознакою НФ-1, і частота його така сама, як у загальній популяції (в межах 30%), хоча є повідомлення [33] про вищий ризик головного болю в хворих з НФ-1. З ортопедичних аномалій у пацієнтів з НФ-1 вказують [25] на хребтові деформації (23,6%), деформації грудної клітки (4,3%), неоднакову довжину кінцівок (7,1%), вроджену дисплазію великогомілкових кісток (5,7%). Деформацію хребта зареєстровано у 128 із 457 пацієнтів з НФ-1 [36], причому, в 81% випадків ця патологія діагностувалась у дітей до 7 років. На значно меншу частоту ортопедичних змін вказують автори [78], які на великому клінічному матеріалі виявили сколіоз у 11,7% і псевдоартроз в 1,8% пацієнтів з НФ-1.

Звертається увага [53] на можливість серцево-судинних уражень при нейрофіброматозі-1 (із частотою 2,3%) [71]; найчастіше це обтурація чи аневризми ниркових артерій [24], периферичні [133] та мозкові аневризми [41,134], а також артеріальна гіпертензія [42]. Повідомляють про можливість менінгоцеле у пацієнтів з НФ-1 [20,46,66] і прискорення статевої зрілості у дітей з НФ-1 [120].

Лікування. За даними англійських авторів [130], середня вартість лікування одного хворого з НФ-1 на рік становить 810 фунтів стерлінгів. В контексті вартості розглядається питання доцільності МРТ-обстеження безсимптомних пацієнтів з НФ-1. Прихильники [100,119] таких широких МРТ-обстежень мотивують їх необхідністю виявлення патологічного вогнища в доклінічний період його розвитку. Противники [74,131] цих обстежень підкреслюють велику вартість їх і неможливість лікування безсимптомних пацієнтів, особливо у випадках ушкодження типу UВкs чи стовщення зорового нерва. Так, зокрема, внаслідок проведених 400 системних досліджень [131] без клінічної орієнтації було виявлено 21 патологію, яка тільки в двох випадках піддавалась лікуванню; тоді як 22 ускладнення, що потребували лікування, були діагностовані клінічно. Виходячи із цього, автори роблять висновок про більшу ефективність клінічного дослідження, ніж системного скринінгу, в пацієнтів з НФ-1, вказуючи на достатність щорічних клінічних оглядів таких хворих.

Пластичні та дерматологічні оперативні втручання з приводу видалення нейрофібром застосовуються в 44—71% пацієнтів з НФ-1,

більшість з них виконуються з косметичних причин [56,130]. Показаннями до хірургічного видалення нейрофібром є біль, неврологічне і функціональне погіршення, компресія сусідніх структур, косметичний дефект, швидкий ріст пухлини з підозрою на її озлоякіснення [95,106]. Рішення щодо хірургічного лікування плеksiформних нейрофібром приймається зважено та індивідуально для кожного пацієнта мультидисциплінарним колективом, включаючи хірурга, радіолога, онколога, педіатра [52]. Деякі автори [62] вказують на паліативний характер таких оперативних втручань.

Віддалені результати видалення великої кількості нейрофібром хірургічним шляхом чи лазером вуглекислого газу не простежено. Наслідки видалення лазером плям кольору кави з молоком також не оцінено [52]. У зв'язку з тим, що гліоми зорових нервів у хворих з НФ-1 протягом багатьох років можуть бути стабільними або дуже повільно прогресувати [32,73] і навіть спонтанно регресувати [88], існує думка про недоцільність хірургічного лікування багатьох пацієнтів з НФ-1, у яких розвиваються гліоми зорового нерва [106]. У зв'язку із обмеженістю ролі оперативного втручання в лікуванні гліом зорових нервів у хворих з НФ-1 загально визнаним лікуванням таких хворих є хіміотерапія і рідше — променева терапія [87]. Цього погляду дотримуються автори [110], які застосовували хіміотерапію у дітей з гліомами зорових трактів (62% з них мали НФ-1), вважаючи, що хіміотерапія ефективніша, ніж променева терапія. Однак злоякісні пухлини з оболонок периферичних нервів, навпаки, не піддаються стандартній хіміо- і променевої терапії. Найкращі результати лікування MPNST при ранньому діагнозі і хірургічному втручанні [65]. Частина авторів [92] рекомендують проводити оперативне втручання при гліомах стовбура головного мозку у хворих з НФ-1 тоді, коли спостерігається швидкий ріст пухлин, що візуалізується на серіях томограм, чи тоді, коли є суттєве клінічне погіршення стану.

Хворим на НФ-1 із викривленням хребта рекомендують найчастіше комбіновану (передню і задню) стабілізацію хребта, причому, її необхідно робити навіть тоді, коли це викривлення не стало патологічним [89].

Робляться перші спроби медикаментозного лікування хворих з НФ-1. Так, 12 пацієнтів протягом року приймали талідомід (максимальна доза — 4 мг/кг), що в 4 пацієнтів сприяло незначному зменшенню розмірів нейрофібром, а у 8 пацієнтів зумовило суб'єктивне відчуття поліпшення [48]. Припускається [100], що довготривале (не менше року) застосування здинтену може стримати ріст нейрофібром. Кар-

боплатин при вживанні у дозі 560 мг/мм² кожних 4 тиж протягом до 15 циклів — безпечний і ефективний засіб лікування гліом оптичних шляхів у дітей з НФ-1 [76]. Автори вказують на необхідність документувати ріст пухлин або візуально спостерігати за погіршенням перебігу хвороби у пацієнта перед призначенням терапії карбоплатином. Призначають соматотропін пацієнтам з НФ-1 для зменшення їхнього росту [55]. Запропоновано комплекс медикаментозних засобів, зокрема тих, які впливають на дегрануляцію тучних клітин (кетотифен, фенкарол, задитен) і на проліферацію клітинних елементів (тигазон, вітамін А) [3].

Радикальне лікування хворих з НФ-1 неможливе. Це лікування передусім симптоматичне, потребує мультидисциплінарних підходів [61], насамперед нейрохірургічного, враховуючи, що провідною ознакою цього мультисистемного і поліорганного ураження є пухлини зі швановських оболонки периферичних, черепних та спінальних нервів.

Список літератури

1. Бочков Н. П., Мордовцев В. Н., Яхно Н. Н. и др. Нейрофиброматоз: состояние проблемы, нерешенные вопросы и пути изучения // Вестн. дерматол.—1994.—№4.—С.14—18.
2. Массон П. Опухоли человека. Гистологическая диагностика // Пер. с фр.—М.: Медицина, 1965. — 514с.
3. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Филиппова М.Г. и др. Ранняя диагностика нейрофиброматоза 1-го типа—основа профилактики осложненной системной патологии //Рус. мед. журн.—1997.—№11,Т.V.—С.1—10.
4. Патоморфология нервной системы //Под ред. И.Т. Никулеску/Пер. с румын.—Бухарест: Медиздат,1963. —995с.
5. Савицкий В.А., Черепанов А.Н. Нейрофиброматоз Реклингаузена.—М.: Медицина, 1972. —249с.
6. Умаханов Р.У. Периферическая нейрофиброма //Хирургия.—1986.—№8.—С.147.
7. Akenside M. kbservations on cancers //Med. Trans. Coll. Phys. Lond.—1785.—N.1.—P.64—92.
8. Ars E., Serra E., Garcia J. et al. Estivill. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1 //Hum. Mol. Genet.—2000.—V.9, N.2.—P.237—244.
9. Balcer L.J., Liu G.T., Heller G., Bilaniuk L. et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging //Am. J. kphthalmol.—2001.—V.131, N.4.—P.440—445.
10. Barker K., Wright E., Nguyen K. et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17 //Science—1987.—V.236.—P.1098—1102.
11. Baskin K.M., Chang J. Peripheral Neurofibromatosis //Кeрartament of Radiology University of Iowa College of Medicine. Virtual Hospital.—1995.—N4.
12. Benchekroun к., Lamari H., Moutawakkil A., Laouissi N. et al. kphthalmological manifestations of von Recklinghausen disease //J. Fr. kphthalmol.—1997—V.20,N10.—P.753—757.
13. Bernardis A. Neurofibromatosis type 1 and Ras-mediated signaling: filling in the GAPs //Biochim. Biophys. Acta.—1995.—V.1242.—P.43—59.
14. Bilaniuk L.T., Molloy P.T., Zimmerman R.A., Phillips P.C. et al. Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours //Neuroradiol.—1997.—V.39,N.9.—P.642—653.
15. Bononi M., Ke Cesare A., Stella M.C., Fiori E. et al. Galati G., Atella F., Angelini M., Cimitan A., Lemos A., Cangemi. Isolated intestinal neurofibromatosis of colon. Single case report and review of the literature //Kig. Liver Kis.—2000.—V.32,N.8.—P.737—744.
16. Borberg A. Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Contributions to elucidation of interrelationship and eugenics of the syndromes //Acta Psychiatr. Neurol. Scand.—1951.— V.71 suppl.—P.1—239.
17. Buske A., Gewies A., Lehmann R., Ruther K. et al. Tinschert. Recurrent NF1 gene mutation in a patient with oligosymptomatic neurofibromatosis type 1 (NF1) //Am. J. Med. Genet.—1999.—V.86,N4.—P.328—333.
18. Carey JC, Baty BJ, Johnson JP. Morrison T. et al. The genetic aspects of neurofibromatosis //Annals New York Acad. Sci.—1986.—V.486.—P.45—46.
19. Cawthon R.W., Weiss M., Xu G. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cKNA sequence, genomic structure, and point mutations //Cell.—1990.—V.62.—P.193—201.
20. Chapman P.H., Curtin H.K., Cunningham M.J. An unusual pterygopalatine meningocele associated with neurofibromatosis type 1. Case report //J. Neurosurg.—2000.—V.93, N.3.— P.480—483.
21. Chateil J.F., Soussotte C., Pedespan J.M., Brun M. et al. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and

- without neurofibromatosis // *Br. J. Radiol.*—2001.—V.74(877),N.1.—P.24-31.
22. *Clementi M., Battistella P.A., Rizzi L. et al.* Headache in patients with neurofibromatosis type 1 // *Headache.*—1996.—V.36,N.1.—P.10.
 23. *Clementi M., Milani S., Mammi I., Boni S. et al.* Neurofibromatosis type 1 growth charts // *Am. J. Med. Genet.*—1999.—V.87,N.4.—P.317—323.
 24. *Cormier J.M., Cormier F., Mayade F., Fichelle J.M.* Arterial complications of neurofibromatosis // *J. Mal. Vasc.*—1999.—V.24,N.4.—P.281—286.
 25. *Crawford A.H., Schorry E.K.* Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*—1999.—V.7,N.4.—P.217—230.
 26. *Crowe F.W.* Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis // *Ann. Intern. Med.*—1964.—V.61.—P.1142—1143.
 27. *Crowe F.W., Schull W.J., Neel J.V.* A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis.—Springfield IL, Charles C Thomas, 1956.
 28. *Cutler S.J., Young Jr J.L.* Third National Cancer Survey: Incidence data // *Natl. Cancer Inst Monogr.*—1975.—V.41.—P.1—454.
 29. *Ke Clue J.E., Cohen B.K., Lowy K.R.* Identification and characterization of the neurofibromatosis 1 protein product // *Proc. Nat. Acad. Sci.*—1991.—V.88.—P.9914—9918.
 30. *Ke Bella K., Poskitt K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of “unidentified bright objects” on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Neurol.*—2000.—V.54,N.8.—P.1646—1651.
 31. *Ke Bella K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Pediatrics.*—2000.—V.105(Pt1)—P.608—614.
 32. *Keliganis A.V., Geyer J.R., Berger M.S.* Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) in childhood optic glioma // *Neurosurg.*—1996.—V.38,N.6.—P.1114—1119.
 33. *Ki Mario F.J. Jr., Langshur S.* Headaches in patients with neurofibromatosis 1 // *J. Child. Neurol.*—2000.—V.15,N.4.—P.235—238.
 34. *Kuffner P.K., Cohen M.E.* Isolated optic nerve gliomas in children with and without neurofibromatosis // *Neurofibromatosis.*—1988.—N.1.—P.201—211.
 35. *Kugoff L., Sujansky E.* Neurofibromatosis type 1 and pregnancy // *Am. J. Med. Genet.*—1996.—V.61,N.1.—P.7—10.
 36. *Kurrani A.A., Crawford A.H., Choudhry S.N. et al.* Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1 // *Spine.*—2000.—V.25,N.1.—P.69—75.
 37. *Eldridge R.* Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma // *Advan. Neurol.*—1981.—V.29.—P.57—65.
 38. *Es S.V., North K.N., McHugh K., Silva M.K.* MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study // *Pediatr. Radiol.*—1996.—V.26—P.478—487.
 39. *Ferner R.E., Lucas J.K., K'Koherty M.J., Hughes R.A. et al.* Evaluation of (18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18) FKG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*—2000.—V.68,N.3.—P.353—357.
 40. *Ferrozzi F., Zuccoli G., Bacchini E., Piazza P. et al.* Extracerebral neoplastic manifestations in neurofibromatosis 1: integrated diagnostic imaging // *Radiol. Med.*—1998.—V.96,N.6.—P.562—569.
 41. *Fink K., Schneider C., Wight E. et al.* Neurofibromatosis of the breast in a patient with Morbus von Recklinghausen // *Gunakol. Geburtshilfliche Rundsch.*—2000.—V.40,N.1.—P.47—49.
 42. *Fossali E., Signorini E., Intermite R.C., Casalini E. et al.* Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis // *Pediatr. Nephrol.*—2000.—V.14, N.8—9.—P.806—810.
 43. *Friedman J.M.* Epidemiology of neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Med. Genet.*—1999.—V.89,N.1.—P.1—6.
 44. *Friedman J.M.* Neurofibromatosis 1. Funded by the NIH. Keveloped at the University of Washington, Seattle, 5 September, 1998.
 45. *Gallino G., Belli F., Tragni G. et al.* Association between cutaneous melanoma and neurofibromatosis type 1: analysis of three clinical cases and review of the literature // *Tumori.*—2000.—V.86, N.1.—P.70—74.
 46. *Gocer A.I., Tuna M., Gezercan Y., Boyar B., Bogdatoglu.* Multiple anterolateral cervical meningoceles associated with neurofibromatosis // *Neurosurg. Rev.*—1999.—V.22,N.2—3.—P.124.
 47. *Griffiths P.K., Blaser S., Mukonoweshuro W., Armstrong K. et al.* Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: proliferative potential? // *Pediatrics.*—1999.—V.104, N.4.—P.49.
 48. *Gupta A., Cohen B.H., Ruggieri P. et al.* A phase I study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in

- patients with neurofibromatosis 1 (NF1) // *Neurol.*—2000.—V.54 suppl.3.—P.12—13.
49. *Gutmann K.H.* Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress // *Arch. Neurol.*—1998.—V.55.—P.778—800.
 50. *Gutmann K.H., Collins F.S.* The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin // *Neuron*—1993.—V.10.—P.335—343.
 51. *Gutmann K.H., Wood K.L., Collins F.S.* Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product // *Proc. Nat. Acad. Sci.*—1991.—V.88.—P.9658—9662.
 52. *Gutmann K.H., Aylsworth A., Carey J.C. et al.* The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 // *JAMA*—1997.—V.278,N.1.—P.51—57.
 53. *Hamilton S.J., Allard M.F., Friedman J.M.* Cardiac findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death // *Am. J. Med. Genet.*—2001.—V.100, N.2.—P.95—99.
 54. *Hofman K.J., Harris E.L., Bryan N., Kenckla M.* Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype // *J. Pediatr.*—1994.—V.124.—P.1—8.
 55. *Howell S.J., Wilton P., Lindberg A., Shalet S.M.* Growth hormone and neurofibromatosis // *Horm. Res.*—2000.—V.53, suppl. 1.—P.70—76.
 56. *Huson S.M., Harper P.S., Compston A.S.* Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales // *Brain*—1988.—V.111,N.6.—P.1355—1381.
 57. *Huson S.M., Hughe 1 RAC.* The Neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview.—London: Chapman & Hall, 1994.
 58. *Huson S.M., Thrush K.C.* Central neurofibromatosis // *Quartely Journal of Medicine*—1985.—V.55.—P.213—224.
 59. *Joy P., Roberts C., North K., de Silva M.* Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 // *Kev. Med. Child. Neurol.*—1995.—V.37,N.10.—P. 906—914.
 60. *Jyzwiak S., Kasprzyk kbara J., Komanska Pakie K.* Phacomatoses: structural substare of epilepsy // *Neurol. Neurochir. Pol.*—2000.—V.33, suppl. 1.—P.243—251.
 61. *Karnes P.S.* Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder // *Mayo Clin. Proc.*—1998.—V.73,N.11.—P.1071—1076.
 62. *Keutel C., Veas B., Krimmel M. et al.* kral, facial and cranial manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF) // *Mund Kiefer Gesichtschir.*—1997.—V.1,N.5.—P.268—271.
 63. *King A.A., Kebaun M.R., Riccardi V.M., Gutmann K.H.* Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 // *Am. J. Med. Genet.*—2000.—V.93, N.5.—P.388—392.
 64. *Klecamp J., Samii M.* Surgery of spinal nerve sheath tumors with special reference to neurofibromatosis // *Neurosurgery.*—1998.—V.42, N.2.—P.279—289.
 65. *Korf B.R.* Malignancy in neurofibromatosis type 1 // *kncologist*—2000.—V.5,N.6.—P.477—485.
 66. *Kurimoto M., Hirashima Y., Hayashi N., Endo S. et al.* Suboccipital meningocele presenting as a huge retropharyngeal mass in a patient with neurofibromatosis type 1. Case report // *J. Neurosurg.*—1999.—V.91,N.3.—P.503—505.
 67. *Lau N., Feldkamp M.M., Roncari L. et al.* Loss of neurofibromin is associated with activation of RAS/MAPK and P13-K/AKT signaling in a neurofibromatosis 1 astrocytoma // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*—2000.—V.59, N.9.—P.750—767.
 68. *Lever W.F., Schaumburg-Lever G.* Hystopathology of the skin.—Philadelphia, 1983.
 69. *Lewis R.A., Gerson L.P., Axelson K.A. et al.* Von Recklighausen neurofibromatosis I. Incidence of optic gliomas // *kphtholmol.*—1984.—V.91.—P.929—935.
 70. *Lewis R.A., Riccardi V.M.* Von Recklinghausen neurofibromatosis: incidence of iris hamartomas // *kphtholmol.*—1981.—V.88.—P.348—354.
 71. *Lin A.E., Birch P.H., Korf B.R. et al.* Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1 // *Am. J. Med. Genet.*—2000.—V.95,N.2.—P.108—111.
 72. *Lisch K.* Ueber Beterlingung der Augen, Insbesondere das Vorkommen von Irisnotchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen) // *Zeitschriff ғыр Augenheilkende.*—1937.—V.93.—P.137—143.
 73. *Listernick R. Karling C., Greenwald M. et al.* kptic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history // *J. Pediatr.*—1995.—V.127.—P.718—722.
 74. *Listernick R., Charrow J., Greenwald M. et al.* Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study // *J. Pediatr.*—1994.—V.125.—P.63—66.
 75. *Listernick R., Charrow J., Gutmann K.H.*

- Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Med. Genet.*—1999.—V.89,N.1.—P.38—44.
76. *Listernick R., Charrow J., Tomita T., Goldman S.* Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 // *J. Neurooncol.*—1999.—V.45,N.2.—P.185—190.
 77. *Matsui I., Tanimura M., Kobayashi N. et al.* Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer // *Cancer*—1993.—V.72,N.9.—P.2746—2754.
 78. *Mc Gaughran J.M., Harris K.I., Konnai K. et al.* A clinical study of the neurofibromatosis type 1 in north west England // *J. Med. Genet.*—1999.—V.36,N.3.—P.197—203.
 79. *Miller M., Hall J.G.* Possible maternal effect on severity of neurofibromatosis // *Lancet.*—1978.—V.2.—P.1071—1073.
 80. *Miller R.M., Sparkes R.S.* Segmental neurofibromatosis // *Archives of Dermatology*—1977.—V.113.—P.837—838.
 81. *Moore B.K., Slopis J.M., Schomer K. et al.* Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis // *Neurol.*—1996.—V.46.—P.1660—1668.
 82. *Nielsen G.P., Stemmer-Rachamimov A.K., Ino Y. et al.* Malignant transformation of neurofibromas in neurofibromatosis 1 is associated with CKKN2A/p16 inactivation // *Am. J. Pathol.*—1999.—V.155,N.6.—P.1879—1884.
 83. *Nordback P., Halkic N., Boumghar M.* Intrathoracic tumors in von Recklinghausens neurofibromatosis // *Schweiz Med. Wochenschz.*—2000.—V.130,N.31—32.—P.1105—1111.
 84. *North K.N.* Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. // *J. Child. Neurol.*—1993.—V.8.—P.395—402.
 85. *North K.N., Riccardi V., Samango-Sprouse C. et al.* Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force // *Neurol.*—1997.—V.48.—P.1121—1127.
 86. *ngose A., Hotta T., Morita T. et al.* Multiple schwannomas in the peripheral nerves // *J. Bone Joint Surg. Br.*—1998.—V.80,N.4.—P.657—661.
 87. *Packer R.J., Lange B., Ater J. et al.* Carboplatinum and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood // *J. Clin. kncol.*—1993.—V.11.—P.850—856.
 88. *Parazzini C., Triulzi F., Bianchini E. et al.* Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation // *AJNR Am. J. Neuroradiol.*—1995.—V.16.—P.1711—1718.
 89. *Parisini P., Ki Silvestre M., Greggi T. et al.* Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis. A review of 56 patients // *Spine.*—1999.—V.24,N.21.—P.2247—2255.
 90. *Park K.C., Choi H.K., Han W.S. et al.* Identification of two novel frame shift mutations of the NF1 gene in Korean patients with neurofibromatosis type 1 // *J. Korean Med. Sei.*—2000.—V.15, N.5.—P.542—544.
 91. *Plaat B.E., Molenaar W.M., Mastik M.F., Hoekstra H.J. et al.* Computer-assisted cytogenetic analysis of 51 malignant peripheral-nerve-sheat tumors: sporadic vs neurofibromatosis type 1 associated malignant schwannomas // *Int. J. Cancer.*—1999.—V.83,N.2.—P.171—177.
 92. *Pollack I.F., Shultz B., Mulvihill J.J.* The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1 // *Neurol.*—1996.—V.46,N.6.—P.1652—1660.
 93. *Preiser S.A., Kavenport C.B.* Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Clinical manifestations and its inheritance; with description of a case // *Am. J. Med. Sci.*—1918.—V.156.—P.507—540.
 94. *Quarles Van Ufford Manneke P., Castro Cabezas M., Vroom T.M. et al.* A patient with neurofibromatosis type 1 and phaeochromocytoma // *J. Intern. Med.*—1999.—V.246,N.2.—P.231—234.
 95. *Rapado F., Simo R., Small M.* Neurofibromatosis type 1 of the head and neck: dilemmas in management // *J. Laryngol. ktol.*—2001.—V.115, N.2.—P.151—154.
 96. *Rasmussen S.A., Friedman J.M.* NF1 gene and neurofibromatosis 1 // *Am. J. Epidemiol.*—2000.—V.151,N.1.—P.33—40.
 97. *Rasmussen S.A., Yang Q., Friedman J.M.* Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // *Am. J. Hum. Genet.*—2001.—V.68,N.5.—P.1110—1118.
 98. *Reed R.J.* Cutaneous manifestations of neural crest disorders (neurochristopathies) (Review) // *Int. J. Kermatol.*—1977.—V.16.—P.807—826.
 99. *Riccardi V.M.* Neurofibromatosis: clinical heterogeneity // *Curr. Probl. Cancer*—1982.—V.7.—P.1—34.
 100. *Riccardi V.M., Eichner J.E.* Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd edition.—Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press, 1992.

101. Rosenbaum T., Engelbrecht V., Krullys W. et al. MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice // *Brain. Rev.*—1999.—V.21,N.4.—P.268—273.
102. Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2 // *Nature.*—1993.—V.363.—P.515—521.
103. Rubenstein A.E., Korf B.R. Neurofibromatosis. A handbook for patients, families and health-care professionals.—Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York.—1990.
104. Rutkowski J.L., Wu K., Gutmann K.H. et al. Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type 1 // *Hum. Mol. Genet.*—2000.—V.9,N.7.—P.1059—1066.
105. Samuelsson B. Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a clinical, psychiatric and genetic study.—MK Thesis, University of Göteborg, Sweden, 1981.
106. Schwarz J., Belzberg A.J. Malignant peripheral nerve sheath tumors in the setting of segmental neurofibromatosis. Case report // *J. Neurosurg.*—2000.—V.92,N.2.—P.342—346.
107. Seizinger R.R., Rouleau G.A., Kzelius L.J. et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene // *Cell.*—1987.—V.49.—P.589—594.
108. Sergejev A.S. kn the mutation rate of neurofibromatosis // *Humangenet.*—1975.—V.28.—P.129—138.
109. Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J. Med. Genet.*—1996.—V.33.—P.2—17.
110. Shuper A., Horev G., Kornreich L. et al. Visual pathway glioma: an erratic tumour with therapeutic dilemmas // *Arch. Kis. Child.*—1997.—V.76,N.3.—P.259—263.
111. Sorensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis // *N. Engl. J. Med.*—1986.—V.314.—P.1010—1014.
112. Stout A.P. Tumors of the peripheral nervous system // *AFIP Atl. Tum. Pathol.*—1949.—V.6.—P.1—57.
113. Stumpf K.A., Alksne J.F., Annegers J.F. et al. Neurofibromatosis // *Arch. Neurol.*—1988.—V.45.—P.575—578.
114. Szudek J., Birch P., Friedman J.M. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1) // *J. Med. Genet.*—2000.—V.37,N.12.—P.933—938.
115. Taylor M.A., Loughrey M.B., Toner P.G., Regan M.C. An unusual cause of biliary stricture in a patient with neurofibromatosis type 1 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*—2001.—V.13, N2.—P.199—201.
116. Thakkar S.K., Feigen U., Mautner V. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency multiplicity and variety // *Neuroradiol.*—1999.—V.41,N.9.—P.625—631.
117. Thomson A. kn neuroma and neurofibromatosis.—Edinburgh, Turnbull & Spears, 1900.
118. Trofatter J.A., Mac Collin M.M., Rutter J.L. et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor // *Cell.*—1993.—V.72.—P.1—20.
119. Truhan A.P., Filippek P.A. Magnetic resonance imaging. Its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber Syndrome // *Arch. Dermatol.*—1993.—V.129.—P.219—226.
120. Virdis R., Sigorini M., Laiolo A. et al. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*—2000.—V.13, suppl, 1.—P.841—844.
121. Viskochil K., Buchberg A.M., Xu G. et al. Keletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus // *Cell.*—1990.—V.62.—P.187—192.
122. Viskochil K., White R., Cawthon R. The neurofibromatosis type 1 gene // *Ann. Rev. Neurosci.*—1993.—V.16.—P.183—205.
123. von Keimling A., Krone W., Menon A.G. Neurofibromatosis type 1: pathology, clinical features and molecular genetics // *Brain Pathol.*—1995.—V.5,N.2.—P.153—162.
124. von Recklinghausen F.K. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen.—Berlin, Hirschwald, 1882.
125. von Tilesius W.G. Historia Pathologica Singularis Cutis Turpitudinis // *J. Godofredi Rheinhardi Viri 50 Annorum. Leipzig, S.L. Crusius, 1793.*
126. Waggoner K.J., Towbin J., Gottesman G., Gutmann K.H. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 // *Am. J. Med. Genet.*—2000.—V.92,N.2.—P.132—135.
127. Wallace M.R., Marchuk K.A., Andersen L.B. et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients // *Science.*—1990.—V.249.—P.181—186.
128. Wang P.Y., Koufmann W.E., Koth C.W. et al. Thalamic involvement in neurofibromatosis

- type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging // *Ann. Neurol.*—2000.—V.47,N.4.—P.477—484.
129. *Wolkenstein P., Kecq P.* Neurofibromatosis // *Neurochirurgic*—1998.—V.44,N.4.—P.267—272.
130. *Wolkenstein P., Kurand-Zaleski I., Moreno J.C. et al.* Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study in 201 patients // *Br. J. Dermatol.*—2000.—V.142,N.6.—P.1166—1170.
131. *Wolkenstein P., Fruche B., Zeller J., Revuz J.* Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients [see comments] // *Arch. Dermatol.*—1996.—V.132,N.11.—P.1333—1336.
132. *Woodruff J.M., Marshall M.L., Godwin T.A. et al.* Plexiform (multinodular) schwannoma: a tumor simulating the plexiform neurofibroma // *Am. J. Surg. Pathol.*—1983.—V.7.—P.691—697.
133. *Young L.P., Stanley A., Menzoian J.K.* An anterior tibial artery aneurysm in a patient with neurofibromatosis // *J. Vasc. Surg.*—2001.—V.33, N.5.—P.1114—1117.
134. *Zhao J.Z., Han X.K.* Cerebral aneurysm associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report // *Surg. Neurol.*—1998.—V.50,N.6.—P.592—596.
135. *Zoller M., Rembeck B., Akesson H.K., Angervall L.* Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg Sweden // *Acta Derm. Venereol.*—1995.—V.75,N.2.—P.136—140.
136. *Zvulunov A., Barak Y., Metzker A.* Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis [see comments] // *Arch. Dermatol.*—1995.—V.131,N.8.—P.904—908.
137. *Zvulunov A., Weitz R., Metzker A.* Neurofibromatosis type 1 in childhood: evaluation of clinical and epidemiologic features as predictive factors for severity // *Clin. Pediatr. (Phila)*—1998.—V.37,N.5.—P.295—299.

Нейрофиброматоз-1

Квасницкий Н.В.

В статье приведены современные данные по проблеме нейрофиброматоза как одного из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Обозначен исторический путь познания этого заболевания. Представлены множественные классификации, а также изложены эпидемиология и генетика нейрофиброматоза-1. Детально освещаются клинические проявления НФ-1, его диагностические критерии. Обсуждаются необходимые объемы и методы исследований, проводимых при этом заболевании, учитывая многообразие и полисистемность поражений при нем. Рассматриваются возможные подходы к лечению НФ-1, включая хирургические.

Neurofibromatosis 1

Kvasnitskiy M.V.

The article presents modern data on a problem of neurofibromatosis as one of the most widespread hereditary disease. The history of studying of this disease is given. Several classifications, epidemiology, and genetics are given in the paper. The author analyzes the variety of clinical signs of NF1 and its diagnostic criteria in details. Taking into consideration the variety of lesions at NF1 the required methods and number of examinations are discussed. Paper provides possible approaches to the treatment of NF1 including surgical.