

ЛЕКЦИИ

© ШНАЙДЕР Н.А., ГОРЕЛОВ А.И.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ ПЕРВОГО ТИПА (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГХАУЗЕНА)

Н.А. Шнайдер, А.И. Горелов

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н.,
проф. И.П. Артюхов; кафедра медицинской генетики и клинической
нейрофизиологии Института последипломного образования, зав. – д.м.н.,
доц. Н.А. Шнайдер.

Резюме. *Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание человека, обусловленное мутацией гена белка нейрофибромина, являющегося супрессором опухолевого роста, на хромосоме 17q11.2. Заболевание характеризуется высокой пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций.*

Ключевые слова: *нейрофиброматоз, болезнь Реклингхаузена, человек, лекция.*

Нейрофиброматоз представляет собой наиболее распространенную форму моногенной наследственной патологии и встречается в популяции с частотой от 1:2000 до 1:4000 населения. Заболевание характеризуется развитием опухолей преимущественно эктодермального происхождения с поражением нервов, кожи и центральной нервной системы, наличием типичных пигментных пятен типа «кофе с молоком», аномалиями развития костного скелета, а также рядом других клинических проявлений. Тип наследования заболевания аутосомно-доминантный с пенетрантностью близкой к 100%.

В зависимости от распространенности и локализации новообразований, заболевание подразделяется на периферическую и центральную формы: нейрофиброматоз 1 и нейрофиброматоз 2 типов, соответственно [D.Gutmann et

al., 1997]. Обоснованность такого подразделения нейрофиброматоза на самостоятельные формы подтверждается и на молекулярном уровне, благодаря идентификации соответствующих мутантных генов.

Нейрофиброматоз I типа (син.: классический нейрофиброматоз, периферический нейрофиброматоз, онтогенная дистрофия, нейрофибролипоматоз, глиофиброматоз, нейроглиоматоз, врожденная нейроэктодермальная дисплазия Ван-Богарта, болезнь Ватсона, синдром нейрофиброматоза-феохромоцитомы-дуоденального карциноида) впервые описан немецким врачом Frederich von Recklinghausen в 1882 году. В настоящее время заболевание известно как болезнь Реклингхаузен (Von Recklinghausen's disease, Von Recklinghausen neurofibromatosis, англ.). NF1 – является официальным международным генетическим символом болезни Реклингхаузен. NF1 является наиболее частым моногенным наследственным заболеванием с частотой около 1 на 3000 населения.

Этиопатогенез. NF1 - аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Темп мутирования гена NF1 является одним из наиболее высоких при всех известных заболеваниях человека (до $6,5 \times 10^{-5}$ гамет на поколение, или почти 1 на 1 на 10000 гамет), а примерно 50% случаев заболевания представляют собой мутации *de novo*. Такая высокая частота спонтанных мутаций может объясняться очень большими размерами гена и\или определенными особенностями его внутренней структуры. В 1990-1995 гг. была локализована мутация на хромосоме 17q11.2. Ген NF1 является не только чрезвычайно протяженным, но и сложно организованным. Он имеет длину около 350 кб, состоит из 60 экзонов и экспрессируется, помимо нервной системы, в различных тканях. Ген кодирует белок нейрофибрин, являющийся супрессором опухолевого роста. Нейрофибрин продуцируется в нервных клетках и специализированных клетках нейроглии (олигодендроцитах и Шванновских клетках). Белок содержит в своем составе особый домен, общий для семейства белков-активаторов ГТФ-азы.

Посредством этого домена нейрофибромин в норме взаимодействует с продуктом проонкогена RAS, ингибируя его функцию и реализуя свой супрессорный эффект в отношении клеточной пролиферации [M. Shen et al., 1996; D. Gutmann, 1998]. У больных NF1 описано свыше 500 различных мутаций в гене на хромосоме 17q. Эти мутации нарушают регулируемую роль гена NF1 в каскаде событий онкогенеза. Характер мутаций весьма специфичен: более 80% из них ведут к синтезу нефункционального «усеченного» белка либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции и вставки со сдвигом рамки, крупные делеции, охватывающие весь ген или его значительную часть. Остальные мутации представляют собой внутренние делеции без сдвига рамки и минсенс-мутации, затрагивающие функционально важные участки нейрофибромина. Мутации распределены в пределах кодирующей области NF1 достаточно равномерно, и лишь экзоны 10a-10c. 31 и 37 представляют собой области с относительно высокой частотой повреждения (от 6% до 30% всех выявленных мутаций). Описаны также случаи NF1, обусловленного цитогенетическими перестройками, затрагивающими критический хромосомный сегмент 17q11.2.

Особенности клинического течения. Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов, которые определяются в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по своим размерам и локализации. Выявляемость кожного нейрофиброматоза зависит от возраста больных: до 10 лет – 14%, от 10 до 19 – 44%, 20-29 – 85%, старше 30 – 94%. Чаще первые видимые нейрофибромы появляются в период препубертата или пубертата. К 30-летнему возрасту отмечается неуклонный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивидуума, а также в период беременности у женщин. После чего рост нейрофибром относительно стабилизируется. Опухоли имеют округлую форму, варьибельные размеры (от просяного зерна до 5 см и более). При пальпации часто они безболезненные, но если в

патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли, гипостезии. Опухоль не сдвигается продольно, а смещается в поперечном направлении вместе с нервным стволом. При этом возникают иррадиирующие боли в зоне иннервации. В некоторых случаях нейрофиброматоз может носить весьма органиченный сегментарный характер (например, медиастинальные нейрофибромы в сочетании с опухолями в соответствующем кожном сегменте), но гораздо чаще он является генерализованным (опухоли на туловище, шее, голове, конечностях). В 3-15% случаев у больных нейрофиброматозом имеется склонность к злокачественному перерождению. Описан нейрофиброматоз толстого и тонкого кишечника с повторными кровотечениями. Нередко появление нейрофибром сопровождается гипертрофией пораженных участков тела (слоновостью) и внутренних органов. Плексиформные нейрофибромы обычно одиночные, но могут достигать больших размеров. Они представлены разрастанием тканей нерва в строме из нормальных окружающих тканей. Частота плексиформных нейрофибром достигает 5%, но они доставляют большие проблемы при появлении. Чаще всего они начинают развиваться до рождения ребенка и становятся очевидными к двухлетнему возрасту.

К опухолевидным разрастаниям на коже относятся папилломы, они встречаются намного реже, чем новообразования в подкожной клетчатке. Сегментарный нейрофиброматоз связывают с соматическими мутациями на определенной стадии эмбриогенеза, приводящими к вовлечению ограниченного клона клеток и соматическому мозаицизму.

Типичные для NF1 плоские пигментные пятна носят характер пятен цвета «кофе с молоком» ("cafe-au-lait", франц.; "milk coffee", англ.) и «веснушчатых гроздьев» на коже, которые обычно появляются к двухлетнему возрасту, а также узелков Лиша – патогномичных пигментных пятен на радужке глаза (гамартром), обнаруживаемых при офтальмологическом осмотре с помощью щелевой лампы. Выявляемость

узелков Лиша повышается с возрастом больного: в возрасте от 0 до 4 лет – до 22% случаев; 5-9 – до 41%; 10-19 – до 85%; старше 20 – до 95% случаев NF1. Как правило, пятна «кофе с молоком» и узелки Лиша (Lisch nodules, англ.) безопасны для здоровья человека, но сливные пигментные пятна на коже могут доставлять неудобство из-за косметического дефекта. Узелки Лиша не видны невооруженным взглядом. Иногда пигментные кожные пятна являются единственным проявлением NF1, так как небольшие нейрофибромы не всегда удается обнаружить, особенно в детском возрасте. Наличие не менее 6 пигментных пятен диаметром не менее 1,5 см позволяет диагностировать NF1 при отсутствии каких-либо других симптомов. Пигментные пятна очень разнообразны (по количеству, размерам, локализации, окраске).

Несмотря на «периферический» характер NF1, у части больных может наблюдаться вовлечение ЦНС и ПНС с развитием опухолей другой гистологической природы – астроцитом и глиом зрительных путей, эпендимом, менингиом, нейролемм, шванном, спинальных нейрофибром. Оптическая глиома – доброкачественная опухоль зрительного нерва, она редко встречается у детей младшего возраста, чаще дебютирует в десятилетнем возрасте в виде постепенного снижения зрения. При NF1 могут выявляться опухоли иной локализации, включая феохромоцитому. Мутация гена NF1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и редкого типа лейкемии – ювенильной миеломоноцитарной лейкемии (juvenile myelomonocytic leukemia – JMML, англ.), являющейся патогмоничной для детей моложе двух лет. Дети с JMML предъявляют жалобы на быструю утомляемость, усталость, лихорадку, частые кровотечения (гематомы) при незначительных травмах.

Для NF1 характерны также дополнительные клинические проявления: в 50% случаев – когнитивные нарушения различной степени (от легких до выраженных), чаще в сочетании с негрубым или умеренным снижением IQ, затруднением в освоении письма, чтения, математики; эндокринные

расстройства (феохромоцитома, нарушение роста и полового созревания); изменения скелета (сколиоз – до 15%, деформация грудной клетки – спондилолистез, незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз); эпилептические припадки и др. [J. McGaughran et al., 1999; K. DeBella et al., 2000]. Могут быть частые переломы костей конечностей, которые тяжело поддаются лечению (долго срастаются) и требуют вмешательства специалиста (ортопеда). У детей больного NF1 может быть снижен мышечный тонус, негрубо нарушена координация движений. У них большой размер черепа (окружность головы) – более 4 стандартных отклонений, чем обычно для данного возраста. Они могут быть ниже ростом, чем ожидается (по сравнению с другими членами семьи). Такие дети могут быть малоинициативными и менее эмоциональными по сравнению со здоровыми сверстниками. Около 12% индивидумов, больных NF1, имеют фенотип, характерный для синдрома Noonan: гипертелоризм, антимонголиодный размер глаз, низко посаженные уши, шейный птеригум, стеноз легочной артерии. NF1-Noonan фенотип, возможно, имеет другую причину, заключающуюся в сегрегации признаков двух различных аутосомно-доминантных заболеваний в некоторых семьях, либо в виде сегрегации как варианта NF1.

Первичная диагностика NF1 должна осуществляться педиатрами, врачами подростковыми, участковыми и общей практики (семейными врачами), а также узкими специалистами (неврологами, дерматологами, офтальмологами, хирургами, стоматологами) в процессе динамического диспансерного обслуживания населения. Важно помнить, что процесс развития клинической симптоматики NF1 является динамическим, поэтому важна преемственность между специалистами различного профиля и своевременное проведение комплекса дополнительных методов диагностики, включая КТ/МРТ головного и спинного мозга. При постановке диагноза NF1 рекомендуется использовать диагностические критерии, рекомендованные Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу. Согласно этим

критериям, NF1 может быть диагностирован при наличии у больного не менее двух из следующих признаков: 1) не менее 5 пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей до пубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте; 2) две и более нейрофибромы любого типа или одна плексиформная нейрофиброма; 3) веснушчатость в подмышечных или паховых складках; 4) дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него; 5) глиома зрительного нерва; 6) два узелка Лиша на радужке и более при исследовании с помощью щелевой лампы; 6) наличие у родственников первой степени родства NF1 по тем же критериям.

При постановке клинического диагноза NF1 необходима консультация узких специалистов: невролога, офтальмолога, дерматолога, хирурга (по показаниям – онколога), нейрохирурга, генетика. Важно лично осмотреть как можно больше родственников, если в семье обнаружен хотя бы один человек с пятнами на коже цвета «кофе с молоком» или при наличии указаний в генеалогическом (семейном) анамнезе на члена(ов) семьи с верифицированным (или предполагаемым) диагнозом NF1, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования и высокую пенетрантность заболевания. Если в такой семье имеются дети или подростки, необходима их диспансеризация, так как для NF1 характерно появление и нарастание клинической симптоматики с возрастом.

Среди дополнительных методов диагностики подчеркивается важность проведения МРТ головного и спинного мозга (в динамике, с интервалом в 1-2 года), рентгенографии крыльев клиновидных костей, позвоночника и длинных костей (верхних и нижних конечностей), биопсии нейрофибром, исследование органа зрения. Клиническое значение имеют так называемые «неопознанные светящиеся объекты» ("unidentified bright objects" – UBOs, англ.), выявляемые при проведении МРТ головного мозга у детей с «сомнительным» нейрофиброматозом. Эти гиперинтенсивные очаги,

типичные для ранних стадий развития NF1, обычно выявляемые в T2-взвешенном режиме, могут визуализироваться в области зрительных трактов, базальных ганглиев, ствола головного мозга, мозжечка или коры больших полушарий и обычно не показывают никакого масс-эффекта. Они не визуализируются в T1-взвешенном режиме МРТ и при КТ головного мозга. UBOs соответствуют зонам спонгиозформной (губчатой) миелопатии. Они могут исчезать с возрастом и более патогмоничны для детей, чем для взрослых, больных NF1. Некоторые авторы считают, что выявление, число, объем и место расположения UBOs коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений и трудностей обучения при NF1, однако подобные исследования были непоследовательны и носили фрагментарный характер. При МР-ангиографии церебральных сосудов могут обнаруживаться аномалии развития (чаще стенозы или окклюзии) внутренней сонной (ВСА), средней мозговой (СМА) или передней церебральной (ПМА) артерий. Могут отмечаться также маленькие телеангиоэктатические сосудистые сплетения вокруг зон стеноза церебральных артерий в виде так называемых «облачков табачного дыма» ("puff of smoke", англ.; син. "моуа-моуа" с яп.) при церебральной ангиографии.

Идентификация мутаций в гене и прямая ДНК-диагностика NF1 типа значительно затрудняются гигантским размером гена, высокой частотой мутаций *de novo*, фактическим отсутствием мажорных мутаций, а также наличием большого числа гомологичных локусов. Принимая во внимание тот факт, что абсолютное большинство мутаций в гене NF1 приводят к синтезу «усеченного» нейрофибромина, мутационный анализ проводится в первую очередь на РНК/белковом уровне с помощью РТТ-метода (*PTT - protein truncation test*, англ.): из мРНК лейкоцитов крови путем обратнотранскриптазной ПЦР амплифицируют отдельные участки кДНК, встраивают их в экспрессионную систему, и анализируют образующийся белковый продукт. Данный метод может дополняться целым рядом других традиционных технологий мутационного скрининга (SSCP,

гетеродуплексный анализ, градиентный денатурирующий гель-электрофорез, блот-гибридизация, прямое секвенирование отдельных экзонов гена, а также (с учетом вероятности хромосомных перестроек) флюоресцентная гибридизация *in situ* и цитогенетический анализ. Использование различных комбинаций перечисленных методов позволяет установить мутации в гене NF1 в 47-95% случаев. К настоящему времени в мире прямая ДНК-диагностика данного заболевания успешно проведена у нескольких сотен больных.

При наличии в обследуемой семье одного или нескольких больных с типичной клинической картиной NF1 предсказательное тестирование у лиц из группы риска, и пренатальное тестирование может осуществляться с помощью ДНК-диагностики (анализ генетических маркеров из области 17q11.2). Для NF1, с его большим геном и обилием редких мутаций, косвенная ДНК-диагностика является значительно более простой и экономичной по сравнению с прямой, поэтому она не потеряла своего значения и сегодня. Тесное сцепление используемых маркеров с геном NF1 позволяет проводить косвенную ДНК-диагностику NF1 с точностью свыше 98%.

Дифференциальная диагностика. Более чем при 100 наследственных болезней и конгенитальных синдромах выявляются кожные пятна типа «кофе с молоком». Чаще дифференциальная диагностика NF1 проводится с нейрофиброматозом 2 типа – NF2 (син.: центральный нейрофиброматоз, билатеральная вестибулярная шваннома, билатеральная акустическая невринома), дебютирующая одно- или двухсторонним нарушением слуха. При NF2 возможны и другие опухоли ЦНС: менингиомы, глиомы, шванномы. Характерна ювенильная задняя субкапсулярная катаракта. Кроме того, дифференциальная диагностика проводится с наследственным неполипозным раком толстого кишечника (HNPCC, англ.), шванноматозом, синдромом LEOPARD, синдромом McCune-Albright, синдромом Noonan, рассеянной эндокринной неоплазией 2Б типа, рассеянным липоматозом,

синдромом Bannayan-Riley-Ruvalcaba, ювенильным гиалиновым фиброматозом, конгенитальным генерализованным фиброматозом, рассеянными интрадермальными невусами, синдромом Klippel-Trenaunay-Weber, синдромом Proteus, «пегой чертой».

В настоящее время не разработано специфической (патогенетической) терапии NF1. При нарушениях обучаемости и когнитивных нарушениях рекомендуется обучение детей и подростков в спецшколах и проведение социальной реабилитации больных. Опухоли являются причиной болевого синдрома и снижения функций. При выраженном болевом синдроме назначаются НПВС, неопиодные и опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты (осторожно в виде риска провокации судорожного синдрома), топирамат (топамакс), нейронтин (габапентин). Ортопедические операции показаны при наличии костных деформаций, сколиоза. Хирургические операции также проводятся при наличии болезненных нейрофибром или нейрофибром, липом или папиллом больших размеров, а также при расположении опухолей в областях постоянной травматизации или опухолей, являющихся причиной косметического дефекта. Лучевая терапия и химеотерапия выполняется в случаях малигнизации опухолей (от 3 до 20% всех случаев NF1).

В настоящее время нет каких-либо четких критериев тяжести и темпов прогрессирования NF1 даже у членов одной семьи. Для одних прогноз будет благоприятным, для других – крайне серьезным. Продолжительность жизни у больных NF1 равна средней в популяции, за исключением осложнений, или уменьшена примерно на 15% от средней [M. Zoller et al., 1995; S.A. Rasmussen et al., 2001]. Следует помнить, что больные NF1 имеют высокий риск развития серьезных опухолей, в том числе высокий риск малигнизации, которые значительно сокращают продолжительность жизни этих людей. Когнитивные нарушения обычно умеренные, но патогномичным расстройством является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). При получении образования, соответствующего уровню

когнитивных функций и IQ, и при рациональном трудоустройстве больные NF1 могут вести вполне нормальную жизнь. У некоторых больных из-за появления сотен опухолей на коже и стигматизации развивается депрессивный синдром.

Осложнения разнообразны по характеру и включают: слепоту вследствие опухолей зрительных нервов (чаще оптических глиом); злокачественную трансформацию (малигнизацию) опухолей, чаще опухолей ЦНС и плексиформных нейрофибром; развитие феохромоцитомы с симптоматической злокачественной артериальной гипертонией; эссенциальная артериальная гипертония (частое осложнение, может развиваться в любом возрасте); стеноз почечной артерии и коарктация аорты, связанные со специфичным для NF1 васкулитом; NF1-ассоциированная васкулопатия с поражением коронарных и церебральных артерий (серьезное или даже фатальное осложнение); снижение (потеря) функции периферических нервов за счет длительного сдавления опухолями (компрессионная невропатия); СДВГ; косметические дефекты вследствие расположения опухолей на лице и открытых участках кожи, в том числе в местах постоянной микротравматизации; деформация и/или патологические переломы костей конечностей; сколиоз (кифосколиоз) и деформация грудной клетки. Большинство беременностей у женщин, страдающих NF1, протекают нормально, но во время беременности обычно отмечается рост числа и размеров нейрофибром, а также эскалация симптоматической артериальной гипертонии. Кроме того, большие тазовые или генитальные нейрофибромы могут затруднять течение родов, поэтому операция кесарева сечения женщинам, больным NF1, проводится чаще, чем в среднем в популяции.

Профилактика. Пренатальная диагностика NF1 проводится в случаях выявления больных (или бессимптомных/малосимптомных носителей патологического гена) родителей. Для раннего клинического выявления больных NF1 и их диспансеризации, преемственности ведения и проведения

адекватных мер первичной и вторичной профилактики осложнений NF1 важно повышение уровня профессиональной подготовки врачей первичного (амбулаторно-поликлинического) звена здравоохранения, включая врачей (педиатров, участковых и семейных врачей, неврологов, дерматологов, офтальмологов, хирургов, нейрохирургов и др.) и среднего медицинского персонала (патронажных и участковых медицинских сестер), по клинической генетике как на додипломном, так и последипломном уровнях. При любых признаках роста или изменения цвета, плотности нейрофибром на коже или при увеличении размеров плексиформных нейрофибром и/или опухолей ЦНС необходима экстренная консультация онколога.

NEUROFIBROMATOSIS OF 1 TYPE (VON RECLINGHAUSEN'S DISEASE)

N.A. Shnayder, A.I. Gorelov

Krasnoyarsk state medical academy

Neurofibromatosis of 1 type (Von Recklinghausen's disease) is a human hereditary disorder wherein mutations of protein neurofibromine. The most common site for neurofibromatosis mutations is mutation of gene on chromosome.

Литература

1. Allanson J.E., Upadhyaya M., Watson G.H. et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? // J. Med. Genet. – 1991. – Vol. 28. – P. 752-756.
2. Allen J.C. Initial management of children with hypothalamic and thalamic tumors and the modifying role of neurofibromatosis-1 // Pediatr. Neurosurg. – 2000. – Vol. 32. – P. 154-162.
3. Astrup J. Natural history and clinical management of optic pathway glioma // Br. J. Neurosurg. – 2003. – Vol. 17. – P. 327-335.
4. Barton B., North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1 // Dev. Med. Child. Neurol. – 2004. – Vol. 46. – P. 553-563.

5. Brzowski A.E., Bazan C. 3rd, Mumma J.V., Ryan S.G. Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis // Neurology. – 2001. – Vol. 42. – P. 679-681.
6. Carey J.C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 75. – P. 263-264.
7. Cichowski K., Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP // Cell. – 2001. – Vol. 104. – P. 593-604.
8. Curless R.G. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1067-1068.
9. De Bella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 608-614.
10. Di Paolo D.P., Zimmerman R.A., Rorke L.B. et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain // Radiology. – 1995. – Vol. 195. – P. 721-724.
11. Drouin V., Marret S., Petitcolas J. et al. Prenatal ultrasound abnormalities in a patient with generalized neurofibromatosis type 1 // Neuropediatrics. – 1997. – Vol. 28. – P. 120-121.
12. Dugoff L., Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 66. – P. 7-10.
13. Evans D.G., Baser M.E., Mc Gaughran J. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 // J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 311-314.
14. Feldmann R., Denecke J., Grenzebach M. et al. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1725-1728.
15. Fossali E., Signorini E., Intermite R.C. et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis // Pediatr. Nephrol. – 2000. – Vol. 14. – P. 806-810.

16. Koth C.W, Cutting L.E, Denckla M.B. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder // Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol. – 2000. – Vol. 6. – P. 185-194.
17. Lakkis M.M. and Tennekoon G.I. Neurofibromatosis type 1. I. General overview // J. Neurosci. Res. –2000. – Vol. 62. – P. 755-763.
18. Liebermann F. and Korf B.R. Emerging approaches toward the treatment of neurofibromatosis // Genet. Med. – 1999. – Vol. 1. – P. 158-164.
19. Listernick R., Mancini A.J., Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood // Am. J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 121 A. – P. 132-135.
20. Messiaen L., Callens T., Mortier G. et al. Towards an efficient and sensitive molecular genetic test for neurofibromatosis type 1 (NF1) // Eur. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 9. – P. 314.
21. Rasmussen S.A., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1 // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 151. – P. 33-40.
22. Rasmussen S.A., Yang Q., Friedman J.M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P. 1110-1118.
23. Ricciardone M.D., Ozcelik T., Cevher B. et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1 // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 290-293.
24. Rosser T.L., Packer R.J. Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1 // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2003. – Vol. 3. – P. 129-136.
25. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis // Childs Nerv. Syst. – 1999. – Vol. 15. – P. 295-308.
26. Rutkowski J.L., Wu K., Gutmann D.H. et al. Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type 1 // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9. – P. 1059-1066.

27. Szudek J., Birch P., Riccardi V.M. et al. Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1) // *Genet. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 429-439.
28. Tada K., Kochi M., Saya H. et al. Preliminary observations on genetic alterations in pilocytic astrocytomas associated with neurofibromatosis 1 // *Neuro-oncol.* – 2003. – Vol. 5. – P. 228-234.
29. Trimpath J.D., Petersen G.M., Erdman S.H. et al. Cafe-au-lait spots and early onset colorectal neoplasia: a variant of HNPCC? // *Fam. Cancer.* – 2001. – Vol. 1. – P. 101-105.
30. Vinchon M., Soto-Ares G., Ruchoux M.M., Dhellemmes P. Cerebellar gliomas in children with NF1: pathology and surgery // *Childs Nerv. Syst.* – 2000. – Vol. 16. – P. 417-420.
31. Virdis R., Street M.E., Bandello M.A. et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1 // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 16, N 2. – P. 289-292.
32. Zhu Y., Parada L.F. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system // *Exp. Cell Res.* – 2001. – Vol. 264. – P. 19-28.
33. Zoller M., Rembeck B., Akesson H.O., 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. – Vol. 75. – P. 136-140.