

магний (0,37), показателями минерализации (0,34) и железа (0,03). Необходимо отметить, что зимой степень влияния нефти (0,82), нитратного азота (0,77), хлора (0,41), фенола летучего (0,40), железа (0,34) значительно усиливается. Отмечается прямая слабая корреляционная связь между показателями заболеваемости ЗН органов гениталий и уровнем загрязненности поверхностных вод: СПАВ ($r = 0,23$), общим азотом (0,16), минеральным фосфором (0,16), сульфатами (0,15), цинком (0,14), аммонийным фосфором (0,12). В зимнее время у женщин недостаточность кислорода (0,35) и магния (0,20) способствует росту показателей заболеваемости ЗН репродуктивных органов.

Начало третьего тысячелетия (2001-2015 гг.) в РС(Я) характеризуется ростом показателей заболеваемости гемобластозами со среднегодовым темпом прироста 1,0%, что позволяет считать обоснованным проведение работ, направленных на выяснение роли загрязняющих факторов ОС (прежде всего гидросферы), возможных этиологических моментов данного феномена. По данным корреляционного анализа, выявлено наличие (с сезонными колебаниями) прямой средней силы связи с содержанием: нефти ($r = 0,61$ летом и 0,67 зимой), хлора (0,49 и 0,57 соответственно), СПАВ (0,40 и 0,57), нитридного азота (0,32 и 0,55), минерального фосфора (0,26 и 0,49) и

нитратного азота (0,16 и 0,51). Согласно анализу, для роста заболеваемости ЗН кроветворных органов и лимфатических тканей существенное значение имело недостаточное содержание железа в воде ($r = 0,4$ летом и 0,21 зимой). В зимнее время выявлена более сильная прямая связь заболеваемости гемобластозами с содержанием фенола (0,53), сульфатов (0,46), общего (0,45) и аммонийного (0,42) азота и общего фосфора (0,38) и более слабая прямая связь с содержанием цинка (0,03) и недостаточностью кислорода (0,19).

В заключение отметим, что онкогигиеническая профилактика, являясь одним из важнейших направлений первичной профилактики рака, призвана решить задачу по выявлению и устранению возможности воздействия на человека канцерогенных факторов окружающей среды. С целью достижения позитивных результатов в работе, направленной на улучшение онкоэпидемиологической ситуации в РС(Я), следует обратить особое внимание на вопросы своевременного выявления факторов риска, связанных с загрязнением окружающей среды, в том числе гидросферы, способствующих росту показателей заболеваемости ЗН.

Литература

1. Еловская Л.Г. Питательные элементы, активная реакция среды, засоленность и солонцеватость мерзлотных почв / Л.Г. Елов-

ская, И.А. Иванов // Атлас сельского хозяйства ЯАССР. – М., 1989. – С.96-97.

Elovskaya L.G. Nutrients, active reaction of the environment, salinity and salty content of permafrost soils / L.G. Elovskaya, I.A. Ivanov // Atlas of agriculture of the YaSSR. – М., 1989. – P.96-97.

2. Егоров А.Д. Микроэлементы в почвах и лугопастбищных растениях мерзлотных ландшафтов Якутии / А.Д. Егоров, Д.В. Григорьева, Т.Г. Курилюк, Н.Н. Сазонов. – Якутск, 1970. – 287 с.

Egorov A.D. Microelements in soils and grassland plants of permafrost landscapes of Yakutia / A.D. Egorov, D.V. Grigoryeva, T.G. Kurilyuk, N.N. Sazonov. – Yakutsk, 1970. – 287 p.

3. Злокачественные новообразования в Якутии (заболеваемость и смертность) / Под ред. П.М. Иванова, Л.Н. Афанасьевой, С.А. Мыреевой. – Якутск: Сфера, 2018. – 180 с.

Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality) / Ed. P.M. Ivanov, L.N. Afanasyeva, S.A. Mireeva. – Yakutsk: Sphera, 2018. – 180 p.

4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality), Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova // М., 2017. – 250 p.

5. Иванов П.М. Рак пищевода и желудка как краевая патология на Севере / П.М. Иванов – Якутск: Бичик, 1999. 197с.

Ivanov P.M. Esophageal and gastric cancer as a regional pathology in the North / P.M. Ivanov. – Yakutsk: Bichik, 1999. – 197 p.

6. Рак в мире: факты и цифры / Garcia M.B. и [др.]. – Атланта, 2007. – 85 с.

Cancer in the world: facts and figures / M.B. Garcia [et al.]. – Atlanta, 2007. – 85 p.

7. Estimates of the global burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008/ J. Ferlay, H.R. Bray, D. Forman, C. Mathers, M.D. Parkin // Int. J. Cancer. – 2010. – №127. – P. 2893-2917.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.61.21

УДК 616.5 – 006.38

ЯНЦ КМП: **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., Nlm31@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., вед.н.с. – руковод. лаб., sonata608@yandex.ru, **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonova@bk.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – м.н.с., varlamova.m@yandex.ru, **ФИЛИПОВА Наталья Павловна** – к.б.н., с.н.с., inniah1970@list.ru, **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – к.б.н., н.с., dodoxv@mail.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru.

Л.М. Неустроева, Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, М.А. Варламова, Н.П. Филиппова, В.В. Додохов, Х.А. Куртанов

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ I ТИПА: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Болезнь Реклингхаузена, или нейрофиброматоз I типа (НФ1) – одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, относящееся к факоматозам. Факоматозы (греч. phakos – пятно) – группа наследственных заболеваний, объединенных общими звеньями патогенеза, которые характеризуются сочетанным поражением нервной системы, кожи, глаз и внутренних органов. Термин «факоматоз» впервые ввел в 1920 г. Jan van Der Neve, описавший изменения на глазном дне в виде пятен [4].

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) в 1882 г. впервые был описан немецким врачом Frederich von Recklinghausen. Тип наследования – аутосомно-доминантный (АД) [3, 9]. При наличии НФ1 у одного из родителей риск наследования ребенком мутантного гена составляет 50%, у обоих – 66,7% [6].

В данной статье рассмотрены причины, патогенетические механизмы развития заболевания, его осложнения, молекулярно-генетические методы исследования.

Распространенность НФ1. По данным литературы, частота встречаемо-

сти нейрофиброматоза I типа в разных странах составляет 1:3000-5000 в общей популяции, в России – 1:2800 – 3300 [5]. В частности, в Республике Саха (Якутия) среди болезней с АД наследованием болезнь Реклингхаузена занимает третье место. По данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии РС(Я), с 1 ноября 2008 г. по 31 декабря 2013 г. (в 2008 г. – 78, 2013 г. – 136) наблюдается тенденция к увеличению количества больных НФ1 [1].

Этиология и патогенез. Заболевание характеризуется высокой пенетрантностью и возникновением новых мутаций – почти 50% мутации *de novo*. Причиной НФ1 являются гетерозиготные мутации в гене *NF1*. Ген кодирует белок нейрофибромин, который является онкосупрессором и регулирует RAS-систему. Протяженность и сложная организация гена *NF1* является причиной высокой частоты спонтанных мутаций [3]. Ген *NF1* локализован на 17q11.2 и имеет 62 экзона. Скорость возникновения мутаций в гене *NF1* в 2 раза выше, чем в других локусах, и составляет 10-4 на ген [7].

Для болезни Реклингхаузена характерен геномный импринтинг, и 90% мутаций имеют отцовское происхождение. Болезнь протекает с более выраженной клиникой при наследовании мутантного аллеля по материнской линии [7].

У больных НФ1 описано более 500 различных мутаций гена, локализованных на 17q. Характер мутаций достаточно 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 миссенс-мутации, затрагивающие функционально важные участки нейрофиброминина [3].

Белок нейрофибромин продуцируют нервные клетки, а также специализированные клетки нейроглии (олигодендроциты, шванновские клетки). Нейрофибромин содержит в своем составе домен белков-активаторов ГТФазы. Посредством этого домена белок нейрофибромин у здоровых людей взаимодействует с продуктом проонкогена RAS, ингибирует его функцию и реализует супрессию клеточной про-

лиферации [10].

Нейрофибромин многофункционален, кроме опухолевой супрессии, запускает другие сигнальные пути и клеточные процессы. Нейрофибромин повсеместно экспрессируется во время эмбрионального развития и участвует в дифференцировке скелетных, сердечно-сосудистой и нервной систем [14]. По данным различных исследований выявлено, что нейрофибромин посредством взаимодействия с множеством белков участвует в дифференциации нейронов, влияет на процессы клеточной пролиферации и адгезии, вовлечен в процесс заживления ран, пролиферации фибробластов и осаждении коллагена [7].

В основе патогенеза нейрофиброматоза I типа лежит нарушение регуляции проведения внутриклеточного сигнала по RAS-пути. Этот путь является одним из решающих в развитии клетки и организма в целом, так как регулирует такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциация клетки. Большинство мутаций генов, которые кодируют компоненты RAS-пути, приводят к чрезмерной неконтролируемой активности. В связи с вышеизложенным RAS-патии относят к заболеваниям с повышенным риском онкологических нарушений [10].

Клинические проявления заболевания характеризуются сочетанными поражениями нервной системы (периферической и центральной), кожи, подкожной клетчатки, часто с нарушениями во внутренних органах, эндокринной системе и костных деформациях, радужной оболочке глаз [9].

Нейрофибромы – доброкачественные образования, производные нервной оболочки периферических нервов, состоящие из разных видов клеток: шванновских клеток, фибробластов, тучных клеток, эндотелиальных клеток, коллагеновых волокон [2]. Установлено, что гормоны влияют на рост нейрофибром [11]. Первые нейрофибромы появляются в период препубертата или пубертата. Нейрофибромы обычно плотные наощупь, диаметром 1-2 см и более, безболезненны, но если вовлечены периферические нервы, то появляется болезненность и нарушение чувствительности [10]. Характерным симптомом является проваливание пальца при легком надавливании (феномен «кнопка звонка»). Локализуются нейрофибромы на туловище и конечностях, у женщин обычно встречаются на ореолах молочной железы [12].

Кожные проявления являются са-

мыми доступными диагностическими критериями и в большинстве случаев бывают первыми симптомами болезни. Так, пигментные пятна «кофе с молоком» (франц. *cafe-et-lait*) – первый и постоянный признак нейрофиброматоза I типа, встречающийся в 95% случаев. Пятна увеличиваются в размере по мере роста ребенка [2]. При гистологическом анализе пигментных пятен обнаруживают диффузные отложения в сосочковом слое дермы меланобластов и меланоцитов с включением меланина в цитоплазме [11]. Веснушки (синдром Кроува) – пигментированные пятна светло-коричневого цвета, размером 1-3 мм, локализованные в подмышечных и паховых областях, под молочными железами, выявляются в большинстве случаев на 2-м году жизни. Кожные проявления могут сопровождаться зудом, который встречается при 20% случаев и снижает качество жизни больных [2].

Плексиформные нейрофибромы считаются патогномоническим признаком болезни. Гистологически они представляют собой многочисленные удлинённые инкапсулированные нейрофибромы, часто смешанные с диффузной нейрофибромой, которая включает дерму и подкожный жировой слой. При пальпации характерное ощущение «мешка с червями» [12]. Плексиформные нейрофибромы могут вызывать обезображивание и могут нарушать функции или даже подвергать опасности жизнь [17].

Примерно у 20% больных встречаются глазные симптомы [11], которые появляются с рождения или в первые годы жизни ребенка. При осмотре глазного дна в области диска зрительного нерва или по периферии глазного дна выявляют опухолеподобные бугристые желтые образования [4]. Практически у всех больных старше 20 лет на радужной оболочке глаза отмечаются узелки Лиша, которые представляют собой небольшие белесоватые пятна (гамартумы) [11]. Прогрессирование патологии глаз приводит к ухудшению или полной потере зрения [4].

Довольно часто, в 25-50% случаев, болезнь Реклингхаузена сопровождается костными деформациями в виде кифозколиозов, характеризующимися ранней манифестацией и быстрым прогрессированием, которые ведут к необратимым сердечно-легочным и неврологическим нарушениям. Предотвратить их может только своевременное хирургическое вмешательство. В области сколиотической деформации отмечается нарушение

температурно-болевого чувствительности, проявляющееся гипестезией и термоанестезией [8].

Особенность заболевания характеризуется специфической последовательностью проявления клинических признаков. Так, с рождения или раннего возраста появляются пигментные пятна, плексиформные нейрофибромы, скелетные дисплазии, а другие симптомы могут проявляться позднее, к 5–15 годам. При этом отмечается высокая вариабельность клинических проявлений, течения и скорости прогрессирования нейрофиброматоза I типа [4]. Одним из факторов такой вариабельности проявлений заболевания могут быть индивидуальные особенности иммунной системы [7].

Нейрофиброматоз I типа также имеет дополнительные клинические проявления: эндокринные расстройства (феохромоцитомы, нарушение роста и полового созревания); изменения скелета (сколиоз — до 15%, деформация грудной клетки, спондилолистез, незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз) и др. [4].

Помимо характерных признаков заболевания, больные нейрофиброматозом I типа подвержены повышенному риску развития злокачественных опухолей. Так, неврологические опухоли состоят из глиомы зрительного нерва, астроцитомы и шванномы. Внутричерепные опухоли могут вызывать судороги. Другими злокачественными новообразованиями, которые, как сообщается, связаны с этим заболеванием, являются опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, лейкемия, ретинобластома и злокачественная меланома [12].

S. Fdil с соавт. описали случай редкого и прогностически серьезного осложнения при нейрофиброматозе I типа — спонтанный гемоторакс — и рекомендовали привлечь внимание к высокому геморрагическому риску у пациентов с нейрофиброматозом [16]. В.А. Филонов, Т.А. Захарычева и соавт. в своем наблюдении описали историю болезни 10-летнего мальчика с диагнозом нейрофиброматоз I типа, осложненный кишечным кровотечением. Данный случай показывает необходимость дополнительного обследования пищеварительного тракта [6]. Пациенты с нейрофиброматозом I типа особенно восприимчивы к внутренним аневризмам яремной вены из-за аномалий сосудистой стенки, которые также следует учитывать при НФ1. Так, по данным K. Delvecchio и

соавт. был описан случай внутренней аневризмы яремной вены размером 6,9 см × 3,8 см × 6,5 см у 63-летней больной с нейрофиброматозом I типа [15].

Согласно ретроспективным реестровым исследованиям по врожденным аномалиям среди пациентов с NF1 в популяции Финляндии, проведенным J. Leppävirta, R.A. Kallionpää и соавт., выявили, что люди с НФ1 имеют повышенный риск серьезных врожденных аномалий. Их исследование продемонстрировало результаты, показывающие, что аномалии системы кровообращения, мочевой системы и аномалии в области глаз, уха, лица и шеи более распространены среди детей с НФ1 [14].

На основании проведенного J. Leppävirta, R.A. Kallionpää и соавт. ретроспективного анализа течения беременности женщин с НФ1 выявлены: повышение риска кесарева сечения, преждевременных родов, осложнения течения беременности, включая отслойку плаценты, преэклампсию [15].

Диагностика. Критерии диагностики разработаны Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу в 1988 г. Диагноз нейрофиброматоз I типа может быть выставлен при наличии у больного минимум 2 из этих признаков [2]:

1. Наличие 5 и более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм допубертатного периода и не менее 6 пятен диаметром более 15мм в постпубертатном возрасте.
2. Веснушчатость в подмышечных и/или паховых складках.
3. Не менее 2 нейрофибром любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма.
4. Дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него.
5. Глиома зрительного нерва.
6. 2 узелка Лиша (гамартомы) и более на радужке глаз, выявляемых при исследовании с помощью щелевой лампы.
7. Наличие НФ1 у родственников первой линии родства.

Эти клинические критерии являются высокоспецифичными у взрослых с НФ1 и детей 8-9 лет. У детей раннего возраста установление диагноза может быть более проблематичным.

Молекулярно-генетическое тестирование для идентификации мутаций в гене *NF1* помогает клиницистам при уточнении диагноза пациентам, у которых есть подозрение на нейрофибро-

матоз I типа, но которые не соответствуют диагностическим критериям, с атипичным течением заболевания. Молекулярно-генетическое тестирование может быть полезно для ребенка с опухолью (например, оптической глиомы), у которого подтверждение диагноза НФ1 может повлиять на дальнейшее ведение и выбор тактики лечения. Молекулярно-генетическое тестирование взрослого человека с НФ1 необходимо, если ожидается предродовая или преимплантационная генетическая диагностика при беременности или планировании беременности [17].

Принимая во внимание, что большинство мутаций в гене *NF1* приводит к синтезу «усеченного» нейрофиброммина, мутационный анализ проводится в первую очередь, на РНК/белковом уровне РТТ-методом. Данный метод может дополняться рядом других традиционных технологий мутационного скрининга, таких как: SSCP (анализ конформационного полиморфизма однонитевых ДНК), гетеродуплексный анализ, градиентный денатурирующий гель-электрофорез, блот-гибридизация, прямое секвенирование отдельных экзонов гена, а также (с учетом вероятности хромосомных перестроек) флуорисцентная гибридикация *in situ* и цитогенетический анализ. Использование различных комбинаций перечисленных методов позволяет выявить мутации в гене *NF1* в 47 – 95% случаев [7].

Наблюдение и лечение. Лечение в основном симптоматическое и зависит от проявлений нейрофиброматоза I типа.

Хирургическое лечение показано при резкой болезненности и увеличении размера опухоли, изъязвления, сдавления или смещения жизненно важных органов.

Эпилептические приступы следует тщательно исследовать, поскольку нейрохирургическое вмешательство иногда очень полезно для пациента [12].

При осложнениях, проявляющихся малигнизацией опухоли, показана терапия цитостатическими препаратами и лучевая терапия.

Необходимо ежегодное медицинское обследование, ежегодное офтальмологическое обследование, особенно у детей, регулярная оценка развития детей, регулярный мониторинг АД, МРТ для наблюдения за клинически подозрительными внутричерепными опухолями и опухолями другой локализации, медико-генетическая консультация [17].

Диагностика позвоночника является критерием выбора для оценки сколиотической кривой с углами Кобба в первую очередь. КТ позволяет провести полную трехмерную оценку позвоночного столба и ребер. МРТ – дополнительное исследование, особенно для оценки корневых, предverteбральных и параспинальных мягких тканей [13].

Вывод. В заключение надо отметить, что в связи с высокой распространенностью болезни Реклингхаузена и высоким риском развития злокачественных опухолей раннее выявление на уровне детской службы определяет тактику ведения, наблюдения больного, обследования членов семьи и выявления носителей мутантного гена. Важна профессиональная подготовка и настороженность врачей первичного звена. Преимущество между специалистами разного профиля имеет решающее значение в прогнозе и качестве жизни больного. Главным аспектом медицинской помощи является медико-генетическое консультирование членов семьи для снижения риска рождения больных с тяжелыми формами нейрофиброматоза I типа.

Поскольку повышенная частота врожденных аномалий может также отражать повышенный риск возникновения серьезных аномалий, требуется тщательное наблюдение во время беременности и неонатального периода, если мать или отец имеют НФ1. Особое внимание следует уделять выявлению любых признаков аномалий в сердечно-сосудистых или мочевых системах, для проведения исследований и определения тактики лечения и последующего наблюдения.

Литература

1. Кожные проявления болезни Реклингхаузена / М.А. Уфимцева, Ю.М. Бочкарев, А.М. Гальперин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6.

Skin manifestations of Recklinghausen's

disease / M.A. Ufimtseva, Yu.M. Bochkaev, A.M. Galperin [et al.] // Modern problems of science and education. – 2016. – №6.

2. Мустафин Р.Н. Болезнь Реклингхаузена в Республике Башкортостан, результаты и перспективы исследований / Р.Н. Мустафин, М.А. Бермишева, Э.К. Хуснутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №2 (62).

Mustafin R.N. Recklinghausen's disease in the Republic of Bashkortostan, results and prospects of research / R.N. Mustafin, M.A. Bermisheva, E.K. Khusnutdinova // Medical bulletin of Bashkortostan. – 2016. – №2 (62).

3. Мустафин Р.Н. Особенности нейрофиброматоза I типа / Р.Н. Мустафин, М.А. Бермишева, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2012. – №3. – С3-9.

Mustafin R.N. Features of type 1 neurofibromatosis / R.N. Mustafin, M.A. Bermisheva, E.K. Khusnutdinova // Medical Genetics. – 2012. – №3. – P. 3-9.

4. Нейрофиброматоз у ребенка, осложненный кишечным кровотечением / В.А. Филонов, Т.А. Захарычева, А.С. Захарычева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №3. – С.63-65.

Neurofibromatosis in the child complicated by intestinal bleeding / V.A. Filonov, T.A. Zakharycheva, A.S. Zakharycheva [et al.] // Far Eastern Medical Journal. – 2011. – №3. – P.63-65.

5. Особенности состояния мягких тканей на вершине деформации у больных кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза I типа / Е.Н. Щурова, Е.Н. Горбач, Г.Н. Филимонова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – №1.

Features of the state of soft tissues at the apex of deformation in patients with kyphoscoliosis against the background of type 1 neurofibromatosis / E.N. Shchurova, E.N. Gorbach, G.N. Filimonova [et al.] // Neuromuscular diseases. – 2017. – №1.

6. Пузырев В.П. Генетическое исследование населения Якутии / В.П. Пузырев, М.И. Томский. – Якутск, 2014. – 336 с.

Puzyrev V.P. Genetic studies of the population of Yakutia / V.P. Puzyrev, M.I. Tomsky. – Yakutsk, 2014. – 336 p.

7. Распространенность нейрофиброматоза I типа и значение мероприятий для его раннего выявления / Д.К. Пахомова, Р.С. Дундукова, Д.Т. Кузина [и др.] // International Scientific and Practical Conference «WORLD SCIENCE». – May 2017 – № 5(21).

Prevalence of neurofibromatosis type 1 and significance of measures for its early detection / D.K. Pakhomova, R.S. Dundukova, D.T. Kuzhina [et al.] // International Scientific and Practical Conference «WORLD SCIENCE». – May 2017. – №5 (21).

8. Садыкова Д.И. Поздняя диагностика нейрофиброматоза I типа у 14-летнего юноши

/ Д.И. Садыкова, Л.З. Сафина, Р.А. Кадырметов // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2017. – №4. – С.88-92.

Sadykova D.I. Late diagnosis of neurofibromatosis type 1 in a 14-year-old young man / D.I. Sadykova, L.Z. Safina, R.A. Kadirmetov // Rus. Vest. of perinatology and pediatrics. – 2017. – №4. – P.88-92.

9. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы / М. В. Фаассен // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №6. – С.45-51.

Faassen M.V. RAS-pathologies: Noonan's syndrome and other related diseases. Review of literature / M.V. Faassen // Problems of endocrinology. – 2014. – №6. – P. 45-51.

10. Цырендоржиева В.Б. Нейрофиброматоз I-типа / В.Б. Цырендоржиева Д.Ц. Нимаева, Л.П. Малежик // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. – №1.

Tsyrendorzhieva V.B. Neurofibromatosis type 1 / V.B. Tsyrendorzhieva, D.Ts. Nimaeva, L.P. Malezhik // Transbaikal Medical Journal. – 2016. – №1.

11. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена) / Н.А. Шнайдер, А.И. Горелов // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – №3.

Schneider N.A. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease) / N.A. Schneider, A.I. Gorelov // Siberian Medical Review. – 2007. – №3.

12. Adil A. Neurofibromatosis Type 1 (Von Recklinghausen) / A. Adil, A.K. Singh // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun.-2017 Oct 19.

13. Chen A.M. Rib head dislocation causing spinal canal stenosis in a child with neurofibromatosis, type 1 / A.M. Chen, J.B. Neustadt, J.N. Kucera // J Radiol Case Rep. 2017 Aug 31;11(8):8-15. doi: 10.3941/jrcr.v11i8.3113. eCollection 2017 Aug.

14. Leppävirta J. Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: a retrospective register-based total population study / J. Leppävirta, R.A. Kallionpää, E. Uusitalo [et al.] // Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 15; 13(1):5.

15. Delvecchio K. Surgical resection of rare internal jugular vein aneurysm in neurofibromatosis type 1 / K. Delvecchio, F. Moghul, B. Patel, S. Seman // World J Clin Cases. 2017 Dec 16; 5(12):419-422. doi: 10.12998/wjcc.v5.i12.419.

16. Fdil S. Spontaneous hemothorax: a rare complication of neurofibromatosis type 1 / S. Fdil, S. Bouchikhi, J.E. Bourkadi // Pan Afr Med J. 2017 Sep 27; 28:85. doi: 10.11604/pamj.2017.28.85.13820. eCollection 2017. French.

17. Friedman J.M. Neurofibromatosis 1 // GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 1998 Oct 2 [updated 2018 Jan 11].