

## СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА У БОЛЬНОЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-ГО ТИПА

О. А. Цветкова, Г. Б. Абдуллаева

ГОУ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

*Нейрофиброматоз является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека, встречающихся среди населения с частотой не менее 1:3000—1:4000. Наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью и variabeльной экспрессивностью. Приведено клиническое наблюдение развития лимфогранулематоза у больной, страдающей нейрофиброматозом 1-го типа с 3-месячного возраста. Конкурирующая патология в настоящее время определяет ее жизненный прогноз. В настоящей статье мы хотели остановиться на двух аспектах. Первый аспект — варианты поражения легких при нейрофиброматозе, второй — взаимосвязь этого заболевания с развитием новообразований, в том числе злокачественных.*

*Ключевые слова:* нейрофиброматоз, лимфогранулематоз, интерстициальные поражения легких

### A CASE OF LYMPHOGRANULOMATOSIS IN A PATIENT WITH TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS

O.A. Tsvetkova, G.B. Abdullaeva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

*Neurofibromatosis is a commonest monogenic disease in man; its incidence is at least 1:3000 – 1:4000 population. It is inherited in the autosomal dominant mode with high penetrance and variable expression. A patient presenting with type 1 neurofibromatosis since the age of 3 mo who developed lymphogranulematosis is reported. The patient's life prognosis is presently determined by the competing pathology. It is emphasized that neurofibromatosis is associated with different forms of lung lesions and creates a risk of neoplastic (including malignant) growth.*

*Key words:* neurofibromatosis, lymphogranulematosis, interstitial lesions in the lungs

Нейрофиброматоз (НФ) — neurofibromatosis; греч. neuron — нерв + фиброма (лат. fibromatosis; синонимы: болезнь Реклингхаузена, множественный невринома-тоз] — наследственное заболевание, относящееся к группе факоматозов, характеризующееся образованием множественных нейрофибром и пигментных пятен, главным образом на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся неврологическими, психическими и гормональными нарушениями, а также изменениями в костях. Нейрофиброматоз впервые описан в 1882 году немецким патологом Реклингхаузенем (F. D. Reclinghausen).

Это заболевание является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека, встречающееся среди населения с частотой не менее 1:3000—1:4000. Наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью и variabeльной экспрессивностью. Патология обусловлена мутацией гена *NF1* в хромосоме 17q. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Примерно половина случаев — следствие новых мутаций. Несмотря на то что хорошо изучены генетические аспекты развития НФ, патогенез этого заболевания остается неясным.

Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганным поражением и высокой частотой осложнений, в том числе приводящих к летальному исходу в связи развитием сердечно-легочной недостаточности вследствие выраженных скелетных аномалий, злокачественным перерождением нейрофибром и др.

К настоящему времени описаны различные формы НФ, определены критерии диагностики этого заболевания. Для установления диагноза НФ 1-го типа (НФ1) необходимо наличие не менее двух критериев:

• 6 и более пятен на коже цвета кофе с молоком, каждое диаметром более 5 мм у больного препубертатного возраста и более 15 мм у больного постпубертатного возраста;

• 2 и более нейрофибромы (любые) или 1 плеksiформная нейрофиброма;

• гиперпигментация в подмышечной и паховой областях;

• глиома зрительного нерва (хиазмы зрительного тракта);

• 2 и более узелка Лиша — пигментированные гамартомы радужной оболочки глаза;

• выраженные костные аномалии в виде дисплазии основной кости, истончения кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового.

Доказана взаимосвязь между НФ1 и развитием злокачественных новообразований, что обусловлено дефектами гена *NF1* в хромосоме 17q. Нейрофибрин, продуцируемый геном *NF1*, играет важную роль в активации gas протеина и контролирует пролиферацию и дифференциацию клеток. Дефект гена приводит к уменьшению выработки или отсутствию нейрофибрина, что является причиной канцерогенеза у больных НФ1 [5].

Большой интерес представляет клиническое наблюдение сочетания НФ и лимфогранулематоза у больной К., 24 лет, поступившей в пульмонологическое отделение УКБ № 1 (клиника госпитальной терапии). Жалобы при поступлении на сухой приступообразный кашель, возникающий в ночные и предутренние часы, при контакте с резкими запахами, генерализованный зуд, усиливающийся после душа и ночью, выраженную ночную потливость, уменьшение массы тела за 6 мес на 12 кг, периодический субфебрилитет до 37,6°C.

Из анамнеза известно, что в мае 2010 г. во время очередного профилактического осмотра при рентгенографии органов грудной клетки выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов; при этом самочувствие было удовлетворительным. Беспокойл лишь нерегулярный непродуктивный кашель, что связывала с курением [индекс курящего человека (ИКЧ) 2,5 пачколет]. В июле 2010 г. была выполнена мультиспиральная

компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, при которой отмечено увеличение лимфатических узлов средостения, в легочной ткани определялись рассеянные узелки размером 0,5—1 см, больше в правом легком. Выявленная картина предположительно расценивалась как саркоидоз с поражением легких и лимфатических узлов средостения и требовала морфологического подтверждения. Проведенное дообследование (фиброскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия) значимой патологии не выявило. В сентябре 2010 г. произведена торакоскопическая биопсия правого легкого. При гистологическом исследовании выявлена картина хронического продуктивного васкулита, диссеминированного гранулематозного альвеолита. Уже в стационаре после оперативного вмешательства больная отметила появление умеренного зуда кожи туловища и нижних конечностей. После выписки из стационара состояние больной постепенно ухудшалось, появился малый субфебрилитет по вечерам, непродуктивный кашель, зуд нарастал и приобрел генерализованный характер, появилась пустулезная сыпь на нижних конечностях. В этой связи исключалась чесотка, обсуждался диагноз лекарственной аллергии. Проводили терапию антигистаминными препаратами, короткий курс глюкокортикоидной терапии без ощутимого эффекта. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, сохранялся мучительный зуд, уменьшение массы тела к февралю 2011 г. (за 6 мес) составило 12 кг, появился бронхообструктивный синдром (ночной приступообразный кашель со свистами в груди). Диагноз оставался неясным (в медицинских документах фигурировали разнообразные диагнозы: «хронический пролиферативный васкулит легких», «идиопатический легочный фиброз», «хронический альвеолит»), в связи с чем в феврале 2011 года больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение Калининградской областной клинической больницы. При МСКТ органов грудной клетки отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения всех групп лимфатических узлов средостения с формированием конгломерата размером 7×4 см в корне правого легкого и компрессией среднедолевого бронха с образованием ателектаза средней доли правого легкого, появление увеличенных шейных лимфатических узлов, а также увеличение размера узловых образований в обоих легких до 2,5 см. В анализах крови отмечался лейкоцитоз 14,4—12 тыс. со сдвигом влево — п. 9%, Нб 112 г/л; СОЭ 37—50 мм/ч. Резус-фактор отрицательный, ЦИК 35 ед., креатинин  $70,7 \cdot 10^9$ /л, билирубин  $6,1 \cdot 10^9$ /л. Вновь установлен диагноз продуктивного васкулита легких. Проводимая терапия не указана, рекомендован прием пентоксифиллина. Больная была направлена в наше отделение для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении состояние больной средней тяжести. Температура тела 37,4°C. Правильного телосложения. Индекс массы тела — 20. Кожные покровы бледно-землистого цвета, на коже туловища и шеи пятна цвета кофе с молоком диаметром от 1 до 6 см, множественные нейрофибромы диаметром от 0,5 до 4 см, гемангиомы на туловище, гиперпигментация складок (рис. 1, см. вклейку). Отмечено утолщение и уплотнение кожи на кистях и стопах. На коже рук, ног и туловища глубокие расчесы. При пальпации определялись подмышечные, шейные, надключичные лимфатические узлы, диаметром до 1,5—2 см, плотные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, в надключичной области слева увеличенные лимфатические узлы образовывали конгломерат размером 3×4 см. Костно-мышечная система без видимых изменений. Грудная клетка обычной конфигурации. Перкуторный звук легочный, справа в нижних отделах притупление легочного звука. Дыхание везикулярное с

жестким оттенком, в нижних отделах справа ослабленное, выслушиваются рассеянные сухие хрипы на выдохе. Область сердца не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, безболезненна при пальпации. Селезенка не пальпируется. Грубой неврологической симптоматики нет. Сон нарушен из-за выраженного зуда.

Учитывая выраженный зуд, расчесы, больная обследована на чесотку, чесоточный клещ не обнаружен. В анализах крови отмечался лейкоцитоз 14 тыс. со сдвигом влево (п. 1%, с. 83%, э. 5%, лимф. 10%, мон. 2%), Нб 124 г/л, умеренный тромбоцитоз — 361 тыс., ускорение СОЭ до 25 мм/ч. Среди биохимических показателей обращало на себя внимание повышение активности щелочной фосфатазы до 339 (0—270) Ед/л, лактатдегидрогеназы до 492 (240—480) Ед/л, диспротеинемия ( $\alpha_1$  8,1%,  $\alpha_2$  14,6%,  $\beta$  12%,  $\gamma$  20,4%), острофазовые воспалительные сдвиги: гиперфибриногенемия — 7,16 (1,8—4) г/л, повышение уровня С-реактивного белка — 4,96 (0—0,8) г/л. Иммунологические показатели: ревматоидный фактор отрицательный, антицитоплазматические антитела к протеиназе 3 — 1,98 (0—5) Ед/мл, антицитоплазматические антитела к миелопероксидазе — 2,02 (0—5) Ед/л. Анализы мочи общий и по Нечипоренко без отклонений. Проведено исследование функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких — 3,390 л (89%), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 2,680 л (82%), индекс Тиффно — 75%. Умеренно снижены скоростные потоки на уровне дистальных отделов бронхов. Реакция на беротек слабоположительная.

Проведена МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (рис. 2, см. вклейку): в обоих легких определяются множественные образования с неровными (некоторые с тяжистыми) контурами: в правом легком в средней доле размером 17×14 мм, в  $C_{VII}$  — 21×12 мм, в  $C_{VIII}$  — 13×13 мм, в левом легком в  $C_{I-II}$  — 16×14 мм, в  $C_{III}$  — 23×16 мм, в  $C_{IV}$  и  $C_V$  — 27×16 мм; в других отделах легких определяются мелкие аналогичные образования размером до 10 мм. Средняя доля уменьшена, определяется ее частичный фиброателектаз, бронхи средней доли сужены (конгломератом лимфатических узлов). Пневматизация и васкуляризация легочной ткани не изменена. Жидкости в плевральных полостях нет. Определяются множественные увеличенные лимфатические узлы средостения плотностью около 45 ед. Н., не накапливающие рентгеноконтрастный препарат: передней медиастинальной группы размером до 24 мм, паратрахеальной группы — до 20 мм, бифуркационной группы — до 25 мм, аортопल्мональной группы — до 29 мм, в корне правого легкого — до 34 мм, в корне левого легкого — до 25 мм. От уровня бифуркации трахеи определяется конгломерат лимфатических узлов общим размером 83×62×98 мм. Аорта, легочный ствол и их ветви не расширены. Листки перикарда тонкие, жидкости в полости перикарда нет.

МСКТ органов брюшной полости: печень нормальных размеров, однородной структуры, обычной плотности. Селезенка размером 133×49×96 мм, однородной структуры. Почки обычно расположены, нормальных размеров и формы, с четкими контурами; чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не выявлены. На уровне среднего сегмента левой почки по брюшной стенке определяется прилежащее к ней образование овальной формы с четкими ровными контурами размером 20×13 мм плотностью около 20 ед. Н., не накапливающее рентгеноконтрастный препарат. Образования аналогичной структуры определяются по ходу поясничных, подвздошно-поясничных мышц, в малом тазе по ходу запирательных мышц размером до 10 мм.

Параортально определяется единичная аналогичная структура размером 19 мм. В мягких тканях брюшной стенки — аналогичные образования размером до 15 мм. Изменения в мягких тканях, мышцах, по брюшной стенке, вероятнее всего, являются нейрофибромами.

Произведен пересмотр привезенных препаратов легкого и лимфатического узла (сентябрь 2010) проф. В. А. Варшавским — в представленном внутригрудном лимфатическом узле картина лимфогранулематоза (смешанно-клеточный вариант), в легком на фоне эмфиземы отмечаются васкулиты (преимущественно периваскулиты), участки интерстициального воспаления, что можно расценивать как паранеопластическую реакцию.

Учитывая клиническую картину заболевания (генерализованный зуд, лимфаденопатию средостения и периферическую, симптомы интоксикации), лабораторные данные и гистологическую картину, диагноз лимфогранулематоза не вызывал сомнения. Тем не менее проведение иммуногистохимического исследования было необходимо золотым стандартом диагностики лимфогранулематоза. Выполнена биопсия надключичного лимфатического узла. При гистологическом исследовании выявлена картина нодулярного склероза лимфомы Ходжкина NS 1-го типа по клеточному составу, иммуногистохимическое исследование подтвердило диагноз лимфомы Ходжкина (Т-клеточные антигены CD5, CD7, CD3 — выраженное количество Т-лимфоцитов, паракортикальная зона не дифференцируется, В-клеточные антигены (CD19, CD20) — нечеткие редуцированные В-зоны; миеломоноцитарные маркеры: CD163 — выраженное количество гистиоцитов, CD15 — выраженное количество сегментоядерных клеток, скопление и отдельные клетки Березовского — Штернберга; дополнительные антигены: CD1 — отрицательная реакция; CD38 — часть лимфоцитов и плазмочиты; CD23, CD21 — единичные небольшие зоны дендритных клеток, CD30 — отдельные и скопления крупных антигенпозитивных клеток; HLA-DR — часть клеток антигенпозитивных; CD45 — большинство клеток антигенпозитивных). Кроме этого, для определения стадии лимфогранулематоза необходимо было уточнить наличие поражения костного мозга. Выполнена трепанобиопсия, не выявившая признаков поражения костного мозга. Таким образом, по сумме полученных результатов обследования был сформулирован диагноз: лимфогранулематоз, вариант — нодулярный склероз (NS 1-го типа), IV стадия с поражением периферических лимфатических узлов (шейных, надключичных, подмышечных) средостения, легких; ателектаз средней доли правого легкого; хронический бронхит с обструктивным синдромом; НФ 1-го типа (кожная форма).

У больной, страдающей НФ с 3-месячного возраста, обнаружена конкурирующая патология, которая в настоящее время определяет ее жизненный прогноз. В настоящей статье мы хотели остановиться на двух аспектах. Первый аспект — варианты поражения легких при НФ, второй — взаимосвязь этого заболевания с развитием новообразований, в том числе злокачественных.

В середине 60-х годов прошлого столетия стали появляться публикации о развитии диффузных интерстициальных поражений легких у больных НФ1. В настоящее время известны следующие варианты поражения легких: буллезная эмфизема, интерстициальные изменения легких, нейрофибромы легких, вторичные (метастатические) поражения легких на фоне опухоли другой локализации, аденокарциномы легких.

Особое внимание заслуживает существующая точка зрения о взаимосвязи НФ и диффузного интерстициального поражения легких. В этой связи необходимо обратиться к следующим исследованиям, благодаря которым этот факт утвердился в медицинской литературе.

Исследование D. Massaro и S. Katz [9] проведено в 1966 году на основе анализа медицинских документов 88 больных с НФ в возрасте 34—60 лет. У 20 (23%) больных при рентгенографии грудной клетки обнаружены паренхиматозные изменения в легких, у 6 проведено гистопатологическое исследование, подтвердившее наличие альвеолита, интерстициального фиброза и булл.

В исследовании W. Webb и P. Goodman [16] проведен анализ рентгеновских снимков органов грудной клетки 70 больных, страдающих НФ, из них у 7 (10%) выявлены легочный фиброз и апикальные буллы. У 6 пациентов наблюдались двусторонние линейные или небольшие узловые затемнения; из них у 5 отмечены буллы верхнедолевой локализации, у 3 — формирование сотового легкого.

J. Burkhalter и соавт. [3] провели ретроспективный анализ данных рентгенографии у 45 произвольно отобранных больных НФ. У 3 (7%) больных отмечены интерстициальные инфильтраты и/или буллы, обнаруженные при рентгенографии.

Таким образом, установлено, что доля пациентов с диффузным интерстициальным поражением колеблется от 7 до 23%. На основании этих данных высказано предположение о взаимосвязи диффузных интерстициальных поражений легких и формированием булл с НФ, что позволило внести НФ в категорию редких заболеваний, вызывающих интерстициальные поражения легких, в классификации Американского торакального общества (2000) [1]. К сожалению, во всех трех указанных исследованиях отсутствовала информация о курении табака, а также о других вредных ингаляционных воздействиях и сопутствующей патологии.

Одно из самых крупных исследований, касающихся поражения легких у больных НФ, было представлено американской клиникой Мэйо на основе анализа историй болезни 163 больных, прошедших обследование в клинике с 1997 по 2002 год, у 7 из которых были нормальные рентгенологические показатели, поэтому в окончательный анализ исследования вошли 156 больных [6]. Исследование выявило только у 3 (1,9%) больных НФ двустороннее интерстициальное поражение легких. Один из указанных больных являлся злостным курильщиком (ИКЧ 55 пачко-лет), второй имел сопутствующие заболевания (ревматоидный артрит, лимфолейкоз), а третий перенес трансплантацию почки, осложнившуюся респираторным дистресс-синдромом взрослых. Таким образом, у всех трех больных имелись другие объективные причины для формирования интерстициального поражения легких, кроме НФ. У 6 (3,8%) больных отмечены буллезные изменения или кисты в паренхиме легких; все они курили, поэтому авторы расценили эти изменения как результат курения, а не НФ. Данные, полученные учеными клиники Мэйо, резко отличаются от результатов предыдущих исследований, возможно потому, что ими были подробно проанализированы истории болезни и учтены многие факторы, не рассматривавшиеся в предыдущих работах. Представляется, что с расширением применения МСКТ и биопсии легких в области доказательной диагностики поражений легких у данной категории больных произойдет существенный прогресс, что позволит по мере накопления данных устранить существующую неясность.

Второй вопрос, который мы хотели затронуть в настоящей статье, касается риска развития опухолей при НФ. За последние 20 лет проведен ряд крупных исследований по изучению повышенного риска малигнизации у больных НФ 1-го типа; этот показатель колеблется от 5 до 15%. Исследование S. Sorensen и соавт. [13], в котором участвовали 212 больных НФ1, выявило развитие злокачественных опухолей у 57 больных, из которых у 21 наблюдалось поражение центральной нервной системы, у 6 — развитие периферической нейросаркомы. По результатам проспективного исследования, проведенного в

Великобритании L. Walker и соавт. [15], которое включало 448 больных НФ1 (от 7 мес до 72 лет), отмечено развитие злокачественных образований у 36 (8%) больных. Наиболее часто (11 случаев) встречались опухоли соединительнотканые (кожи, костной системы). Опухоли мозга выявлены у 7 больных (наиболее распространенным гистологическим типом опухолей являлись астроцитомы и глиомы мозга), колоректальные опухоли — у 2, рак молочной железы — у 5; по одному случаю приходилось на рак яичника, паращитовидной железы и мочевого пузыря. В настоящем исследовании показано, что риск развития онкологических заболеваний у больных НФ1 в 2,7 раза выше, чем в популяции, а к 70 годам повышается до 36%. Также отмечен высокий показатель образования рака молочной железы у женщин моложе 50 лет. Необходимо отметить, что у больных с нейрофибромами частота развития злокачественных образований периферической системы (нейрофибросаркомы) значительно выше.

I. Modlin и соавт. [10], A. Hartley и соавт. [8] в своих сообщениях продемонстрировали случаи развития рабдомиосаркомы и феохромоцитомы у больных НФ1.

Учитывая наше клиническое наблюдение, особый интерес представляет тема развития гемобластозов у больных НФ1. В литературе описаны лишь единичные случаи сочетания НФ1 с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой (в частности, с В-крупноклеточной

лимфомой) [7, 8, 11], с множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом и миелодиспластическим синдромом. Проведенное исследование С. Stiller и соавт. [14] выявило высокую частоту заболеваемости острым миелонобластным лейкозом у детей с НФ1. Также установлена взаимосвязь развития ювенильного миелонобластного лейкоза с наличием ювенильной ксантогранулемы у детей с НФ1 [2].

Описанное клиническое наблюдение представляет чрезвычайный интерес, так как терапевты в своей лечебной практике редко сталкиваются с этой нозологической формой, обычно являющейся прерогативой дерматологии и нейрохирургии. Анализируя описанные наблюдения, мы хотели бы отметить несколько «упущенных» возможностей более ранней диагностики лимфогранулематоза у нашей пациентки. Уже в сентябре при гистологическом исследовании внутригрудного лимфатического узла морфологом не был установлен верный диагноз (описание гистологического исследования отсутствовало в медицинских документах). В дальнейшем развивавшаяся классическая клиника лимфогранулематоза (лихорадка, прогрессирующий кожный зуд, симптомы интоксикации, появление периферической лимфаденопатии) также была недооценена, что в итоге привело к потере времени, качественной трансформации (развитию нодулярного склероза) и прогрессированию заболевания.

#### Сведения об авторах:

*ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова*

Цветкова Ольга Александровна — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета;

e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Абдуллаева Гульнара Бурхановна — городской ординатор клиники госпитальной терапии Первой университетской клинической больницы.

#### ЛИТЕРАТУРА

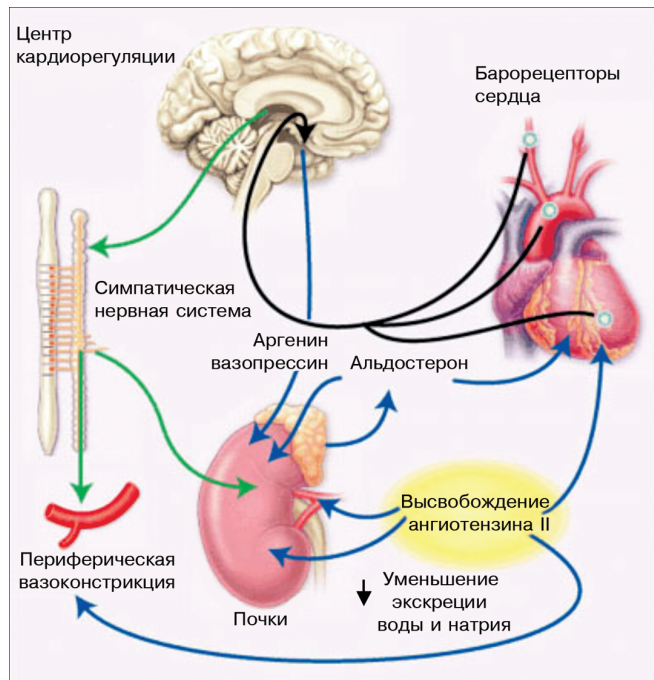
1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: International Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646—664.
2. Arico M., Biondi A., Pui C. H. Juvenile myelomonocytic leukaemia. *Blood* 1997; 90 (2): 479—488.
3. Burkhalter J. L., Morano J. U., McCay M. B. Diffuse interstitial lung disease in neurofibromatosis. *South Med. J.* 1986; 79: 944—946.
4. Gerstner R. G., Abrey L. E., Schiff D. et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112: 1658—1661.
5. Itoi K., Yanagihara K., Ocubo K. et al. A case of lung cancer in a patient with von Recklinghausen's disease. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30: 317—321.
6. Ryu J. H., Parambil J. G. et al. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2381—2386.
7. Figueroa B. E., Brown J. R., Nscimento A. et al. Unusual sites of Hodgkin's lymphoma: Case 2. Hodgkin's lymphoma of the CNS masquerading as meningioma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4228—4230.
8. Hartley A. L., Birch J. M., Marsden H. V. et al. Neurofibromatosis in children with soft tissue sarcoma. *Pediatr. Haematol. Oncol.* 1988; 5: 7—16.
9. Massaro D., Katz S. Fibrosingalveolitis: its occurrence, roentgenographic and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 93: 934—942.
10. Modlin I. M., Farndon J. R., Shepherd A. et al. Pheochromocytoma in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long-term results. *Br. J. Surg.* 1979; 66: 456—465.
11. Osamu Dohi et al. Diffuse large B-cell lymphoma arising in a patient with neurofibromatosis type I and in a patient with neurofibromatosis type II. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 208 (2): 169—176.
12. Rutkowski J. L., Wu K., Gutmann D. H. et al. Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type I. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 1059—1066.
13. Sorensen S. A., Mulvihill J. J., Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis survival and malignant neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1010—1015.
14. Stiller C. A., Chessels J. M., Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br. J. Cancer* 1994; 70 (5): 969—972.
15. Walker L., Thompson B. A prospective study of neurofibromatosis type I incidence in the UK. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 233—238.
16. Webb W. R., Goodman P. C. Fibrosingalveolitis in patients with neurofibromatosis. *Radiology* 1977; 122: 289—293.

Поступила 01.07.11

*К ст. Весниной и соавт.*

**Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития СН (схема) [51].**

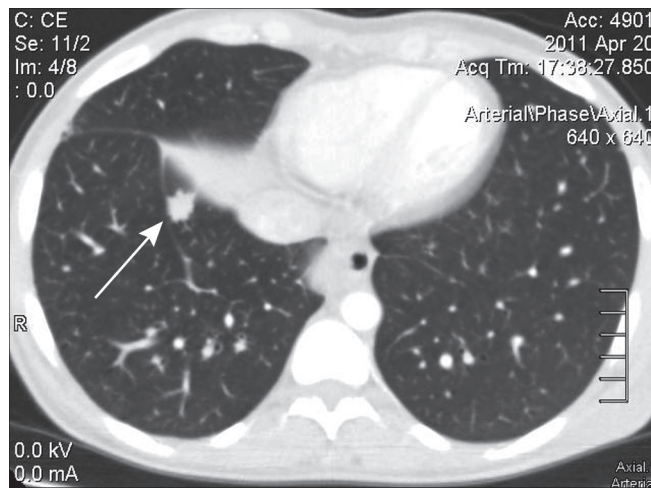
Разгрузка барорецепторов (голубые кружки) в ЛЖ, каротидном синусе и дуге аорты генерирует афферентные сигналы (черные линии), которые стимулируют кардиорегуляторные центры головного мозга, приводя к активации эфферентных путей симпатической части периферической нервной системы (зеленые линии). Последняя является первичным интегратором нейрорегуляторной вазоконстрикторной реакции на снижение артериального кровотока. Активация симпатической иннервации почек стимулирует высвобождение ренина и ангиотензина II. Одновременно симпатическая стимуляция супраортальных и паравентрикулярных ядер в гипоталамусе приводит к неосмотическому высвобождению аргинина вазопрессина. Симпатическая активация также вызывает периферическую и почечную вазоконстрикцию, обусловленную воздействием ангиотензина II. Последний вызывает вазоконстрикцию, стимулирует высвобождение альдостерона из надпочечников, а также повышает канальцевую реабсорбцию натрия и вызывает ремоделирование кардиомиоцитов. Помимо повышения реабсорбции натрия и секреции калия и ионов водорода в собирательных протоках, альдостерон может также оказывать прямое воздействие на сердце. Голубые линии обозначают циркулирующие гормоны.



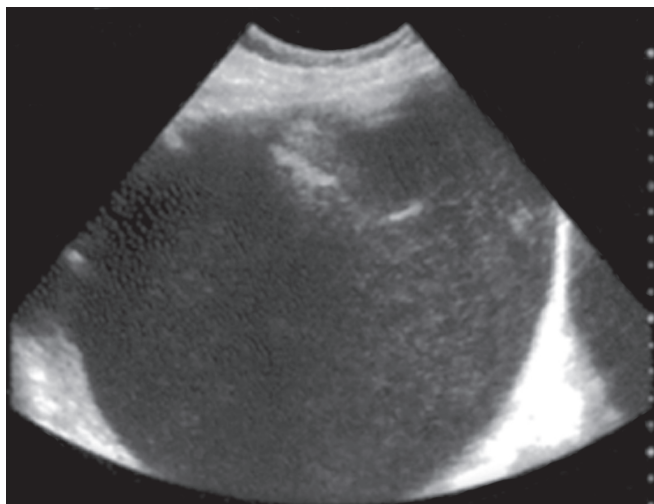
*К ст. Цветковой и соавт.*



**Рис. 1. Характерные для нейрофиброматоза изменения на коже туловища у больной К.**  
Объяснение в тексте.



**Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больной К.**  
Объяснение в тексте.



**Рис. 1. Ультразвуковая картина кисты селезенки.**

*К ст. М. И. Васильченко и соавт.*