

## АТИПИЧНОЕ И ТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ



© М.Ю. Юкина\*, Е.С. Авсиевич, А.С. Пушкарёва, Н.Ф. Нуралиева, Е.В. Бондаренко, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Нейрофиброматоз 1-го типа — наследственное заболевание, имеющее мультисистемный характер поражения организма, широкую вариабельность клинических проявлений, вплоть до практически полного отсутствия типичных симптомов. Фенотипические проявления, их выраженность и тяжесть могут быть разнообразны даже среди членов одной семьи, имеющих идентичные мутации. Одним из возможных клинических проявлений данной патологии является феохромоцитома, развитие которой ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. Своевременная диагностика заболевания, выбор тактики лечения пациента, генетическое обследование кровных родственников позволяют в значительной степени улучшить выживаемость и прогноз болезни. В данной статье на представленных клинических примерах пациентов с типичным и атипичным течением нейрофиброматоза 1-го типа в сочетании с феохромоцитомой изложены вопросы ведения пациентов с данной патологией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** феохромоцитома; надпочечник; нейрофиброматоз; генетическое исследование; NF1.

## ATYPICAL AND TYPICAL COURSE OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN COMBINATION WITH PHEOCHROMOCYTOMA

© Marina Yu. Yukina\*, Ekaterina S. Avsievich, Anastasia S. Pushkareva, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina V. Bondarenko, Nadezhda M. Platonova, Dmitriy G. Beltsevich, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neurofibromatosis type 1 is a hereditary disease that has a multisystem character of organism damage, a wide variability of clinical manifestations, up to the almost complete absence of typical symptoms. Phenotypic manifestations, their expressiveness and heaviness can be varied even among members of the same family with identical mutations. One of the possible clinical manifestations of this pathology is pheochromocytoma, the development of which is associated with a high risk of developing life-threatening conditions. Timely diagnosis of the disease, the choice of treatment tactics for the patient, genetic testing of blood relatives can significantly improve the survival rate and prognosis of the disease. In this article, on the presented clinical examples of patients with a typical and atypical course of type 1 neurofibromatosis in combination with pheochromocytoma, the issues of managing patients with this pathology are outlined.

**KEYWORDS:** pheochromocytoma; adrenal gland; neurofibromatosis; genetic testing; NF1.

### ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — генетически-детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием новообразований различных органов и систем. Распространенность НФ1 составляет приблизительно 1 пациент на 3 тыс. населения [1]. Распространенность заболевания в России составляет 1 пациент на 2,8–3,3 тыс. населения [2]. Однако, в некоторых субъектах распространенность ниже: 1 пациент на 10,2–14,5 тыс. населения [2–4].

НФ1 известен также как болезнь Реклингхаузена (Von Recklinghausen's disease, Von Recklinghausen neurofibromatosis) — название свое берет из монографии «Множественные фибромы кожи и их связь с множественными невриномами» Дж. фон Реклингхаузена, вышедшей в 1882 г. Однако первые упоминания встречались еще в XIII веке и связаны с именем писца Heinrichus, а в 1768 г. британский врач М. Akenside описал человека, унаследовавшего от своего отца «большое количество

опухолевидных образований, локализующихся на голове, туловище, руках и ногах» [5].

Заболевание возникает в результате мутации в гене опухолевого супрессора *NF1*, расположенного на 17 хромосоме (17q11.2) [6]. Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который является негативным регулятором Ras-опосредованного сигналинга в пути Ras-MAPK. Механизмы, лежащие в основе развития клинических проявлений НФ1, могут значительно варьировать. Так, некоторые проявления являются результатом гаплodefицита *NF1*, в то время как другие требуют биаллельной инактивации гена или подключения дополнительных модифицирующих факторов (гормональных или других генетических нарушений). Например, биаллельная инактивация *NF1* необходима для развития пигментных пятен и нейрофибром, а мутация гена *TP53* будет способствовать развитию злокачественных опухолей оболочки периферических нервов [7]. В 50% случаев НФ1 наследуется, остальные случаи возникают вследствие мутации *de novo* [8].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

В базе данных HGMD ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) на 2018 г. зарегистрировано более 2600 патогенных мутаций в гене *NF1*, приводящих к развитию клинических проявлений заболевания. Спектр мутационных событий разнообразен и представлен однонуклеотидными заменами, или инделами, распределенными относительно равномерно вдоль гена, а также протяженными делециями, захватывающими площадь от одного экзона до полной последовательности гена [7].

*NF1* оказывает влияние на весь организм. Дефект экспрессии белка *NF1* может проявляться неврологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, эндокринными и ортопедическими нарушениями [1]. Отмечена крайняя вариабельность клинических проявлений заболевания даже у лиц из одной семьи с идентичной мутацией [8], что объясняется различной фенотипической пенетрантностью.

Одной из основных причин фенотипического полиморфизма заболевания является разнообразие дополнительных соматических мутаций непосредственно в опухолях у больных НФ1 [5].

В настоящее время установлены четыре генотип-фенотипические корреляции при данном заболевании.

1. Полная делеция гена *NF1* и более 10 близлежащих генов с вовлечением от 1,4 до 1,5 Мб ДНК, что сопровождается крайне выраженными фенотипическими изменениями с умственной отсталостью, высоким риском злокачественных опухолей периферических нервных оболочек и сердечно-сосудистой мальформацией [9].
2. Специфическая делеция трех оснований в экзоне 22 гена *NF1* с формированием «мягкого» фенотипа с пятнами цвета «кофе с молоком» без поражения нервной системы [10].
3. Мутация в 1809 кодоне, который кодирует аргинин, с замещением данной аминокислоты на цистеин — сопровождается пигментными нарушениями, необычными чертами лица, небольшим ростом, врожденными пороками сердца и развития скелета [11].
4. Варианты, обозначаемые как «спинальный НФ1», когда пигментные изменения и число кожных нейрофибром минимально или отсутствует, однако имеется большое количество внутренних опухолей по ходу позвоночника с поражением периферических нервов [12].

Таким образом, генетическое тестирование играет немаловажную роль в диагностике НФ1 с целью определения прогноза заболевания и тактики динамического обследования.

В дополнение к наиболее распространенной генерализованной форме НФ1 могут встречаться сегментарный или мозаичный варианты заболевания, обусловленные возникновением соматической мутации в гене *NF1* [8]. Сегментарный вариант НФ1 возникает, когда соматическая мутация происходит на ранних этапах эмбрионального развития и может иметь фенотип, подобный генерализованному НФ1. Мозаичный вариант характеризуется соматической мутацией на более поздних этапах развития в уже дифференцированных клетках и обычно проявляется изолированной областью поражения [13].

Диагноз НФ1 может устанавливаться по клиническим признакам, и генетическое тестирование обычно

не требуется при наличии как минимум двух из следующих критериев: 6 или более пятен цвета «кофе с молоком», подмышечные или паховые гиперпигментации, 2 или более кожные нейрофибromы или 1 плексиформная нейрофиброма, 2 или более узелков Лиша (гамартомы радужной оболочки), глиома зрительного нерва, поражение костей (дисплазия клиновидной или большеберцовой кости, псевдоартрозы) или первая степень родства с членом семьи с НФ1 [6, 14]. При заболевании также возможно развитие ряда других, менее распространенных опухолей нейроэктодермального или мезенхимального происхождения, включая феохромоцитому/параганглиому (ФХЦ/ПГ) [15]. ФХЦ/ПГ представляет собой опухоль из хромоаффинных клеток, продуцирующую катехоламины: адреналин, норадреналин и дофамин [16, 17]. Также хромоаффинные клетки ФХЦ могут синтезировать и секретировать множество аминов и пептидов, включая белок хромогранин, кальцитонин, адренокортикотропный гормон, нейропептид Y, ангиотензинпревращающий фермент, ренин, вазоактивный кишечный полипептид, предсердный натрийуретический пептид [18]. Для клинической картины ФХЦ/ПГ характерно кризовое повышение систолического артериального давления до 200–250 мм рт. ст., сопровождающееся чувством страха, дрожью в теле, учащенным сердцебиением, профузным потоотделением. Как правило, криз купируется самостоятельно через 10–15 минут без приема гипотензивной терапии [19]. Распространенность бессимптомных форм составляет около 10–17%, однако она может быть существенно недооценена, учитывая, что значительное число ФХЦ не диагностируется при жизни [20]. По данным L. Kérépékian и соавт. [21], более 80% ФХЦ при НФ1 бессимптомные (по данным других авторов [22] — только в 22% случаев), но, по мнению ряда авторов, имеют высокий риск злокачественного течения, что может указывать на необходимость скрининга пациентов посредством определения уровней в плазме крови или суточной моче метанефрина и норметанефрина, визуализирующего исследования надпочечников [21]. При НФ1 может встречаться и стойкая гипертензия [21]. Необходимо отметить, что одним из клинических вариантов ФХЦ является и гипотония, однако нам не встретилось описание такого случая при НФ1. Распространенность ФХЦ/ПГ у пациентов с НФ1 составляет, по разным данным, 0,1–5,7% [16]. ФХЦ/ПГ часто своевременно не диагностируется у пациентов с НФ1, поэтому истинная распространенность может быть выше, что демонстрируют большинство исследований [6]. В то же время отсутствие у некоторых пациентов главных диагностических критериев НФ1, в которые не входит ФХЦ/ПГ, не позволяет заподозрить данное заболевание и рекомендовать более расширенное обследование. Стоит отметить, что клинические проявления могут сильно различаться даже в пределах одной семьи. Вариабельность фенотипической экспрессии, вероятно, является результатом временного паттерна или второй поражающей мутации в локусе, соматического мозаицизма или присутствия модифицирующих генов [5].

Представляем клинический случай ФХЦ/ПГ у пациента с генетически подтвержденным диагнозом НФ1 и отсутствием типичных проявлений наследственной патологии, а также клинический случай ФХЦ/ПГ у пациентки с наличием яркой клинической картины НФ1.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент К. 34 лет обратился с жалобами на повышение артериального давления до 200/110 мм рт. ст.

При осмотре: поведенческих, когнитивных расстройств не выявлено. Рост — 178 см, масса тела — 80 кг, индекс массы тела 25,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, пятен цвета «кофе с молоком» и нейрофибром выявлено не было.

Из сопутствующей патологии ранее диагностированы: аксиальная хиатальная грыжа 1-й степени, неосложненная; хронический поверхностный пангастрит; нарушение обмена билирубина неутонченное; гемангиома Th9; грыжи Шморля пояснично-крестцового отдела позвоночника; двустороннее варикоцеле; кисты верхних пазух.

Семейный анамнез пациента отягощен: у отца диагностирована артериальная гипертензия, перенес острый инфаркт миокарда в возрасте 50 лет с последующим аортокоронарным шунтированием, у матери также отмечалась артериальная гипертензия. Специфических для НФ1 симптомов у родственников не отмечает. Детей не имеет.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент отмечал кризовое повышение артериального давления. Кризы сопровождались побледнением конечностей, учащенным сердцебиением, выраженной головной болью, потливо-

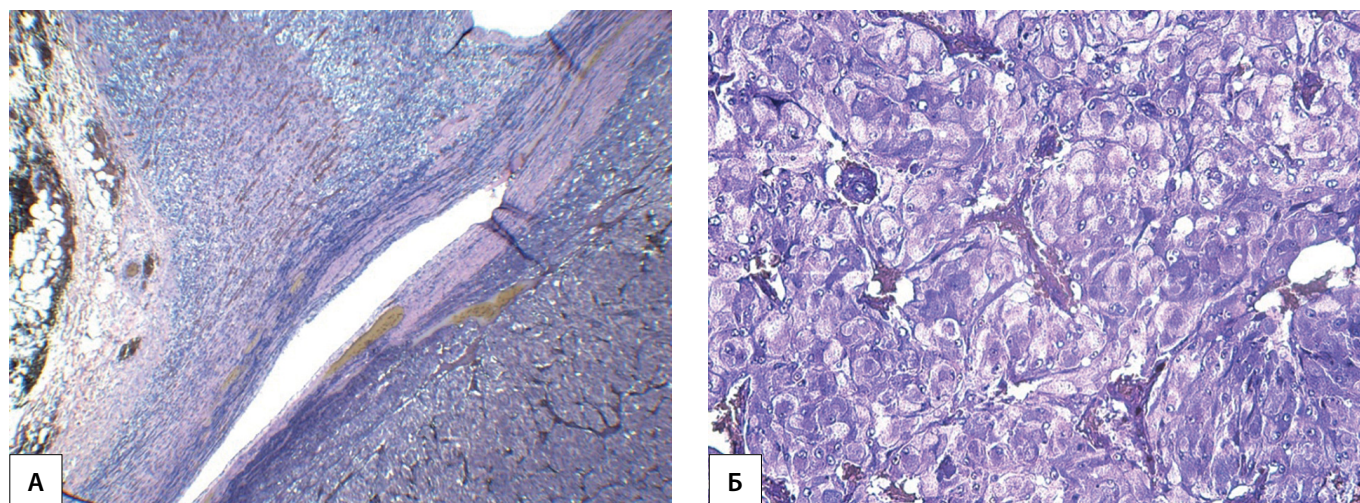
стью, длились от нескольких секунд до нескольких минут, купировались самостоятельно без приема лекарственных препаратов. Появление кризового повышения артериального давления пациент отмечал в течение года, значимое ухудшение самочувствия с усилением головных болей на фоне повышения давления — в течение последних 3 мес перед госпитализацией. По месту жительства выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы — без патологии. По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено образование в проекции правого надпочечника 41х39 мм. Пациент направлен в специализированный стационар для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В ходе госпитализации по данным лабораторного обследования выявлено значительное повышение метилированных катехоламинов в суточной моче. Предварительно в амбулаторном порядке у пациента исключены первичный гиперальдостеронизм и эндогенный гиперкортицизм (альдостерон 210 пмоль/л, ренин 400 МЕД/л, калий 4,1 ммоль/л, кортизол крови утром после приема 1 мг дексаметазона — 40 нмоль/л, свободный кортизол в слюне вечером 4 нмоль/л), остальные результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные данные пациента К.

| Показатель                          | Результат | Единицы измерения          | Референсные значения |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|----------------------|
| <b>Общеклинический анализ крови</b> |           |                            |                      |
| Эритроциты                          | 5,1       | 10 <sup>12</sup> кл./л     | 4,3–5,8              |
| Гемоглобин                          | 153       | г/л                        | 132–172              |
| Лейкоциты                           | 6,17      | 10 <sup>9</sup> кл./л      | 3,9–10               |
| Тромбоциты                          | 309       | 10 <sup>9</sup> кл./л      | 148–339              |
| СОЭ                                 | 21        | мм/ч                       | 2–15                 |
| <b>Биохимический анализ крови</b>   |           |                            |                      |
| Калий                               | 4,20      | ммоль/л                    | 3,5–5,1              |
| Натрий                              | 141       | ммоль/л                    | 136–145              |
| Креатинин                           | 83,5      | мкмоль/л                   | 63–110               |
| рСКФ CKD EPI                        | 105       | мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |                      |
| Мочевина                            | 6,7       | ммоль/л                    | 3,2–7,4              |
| Глюкоза                             | 5,61      | ммоль/л                    | 3,1–6,1              |
| Холестерин общий                    | 7,4       | ммоль/л                    | 3,3–5,2              |
| Холестерин ЛПНП                     | 5,491     | ммоль/л                    | 1,1–3                |
| Триглицериды                        | 1,12      | ммоль/л                    | 0,1–1,7              |
| Белок общий                         | 82        | г/л                        | 64–83                |
| Кальций скоррект.                   | 2,4       | ммоль/л                    | 2,15–2,55            |
| 25(ОН)витамин D                     | 11        | нг/мл                      | 30–100               |
| <b>Гормональный анализ крови</b>    |           |                            |                      |
| ТТГ                                 | 1,514     | мМЕ/л                      | 0,25–3,5             |
| <b>Анализ суточной мочи</b>         |           |                            |                      |
| Норметанефрин                       | 6190      | мкг/сут                    | 35–445               |
| Метанефрин                          | 3804      | мкг/сут                    | 25–312               |

**Примечание.** рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТТГ — тиреотропный гормон; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.



**Рисунок 1.** Гистологическое исследование операционного материала правого надпочечника (гематоксилин-эозин) пациента К. (А) — опухоль правого надпочечника, за пределами которой определяется ткань надпочечника с сохранной слоистой структурой (х40). (Б) — опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями различной давности (х200).

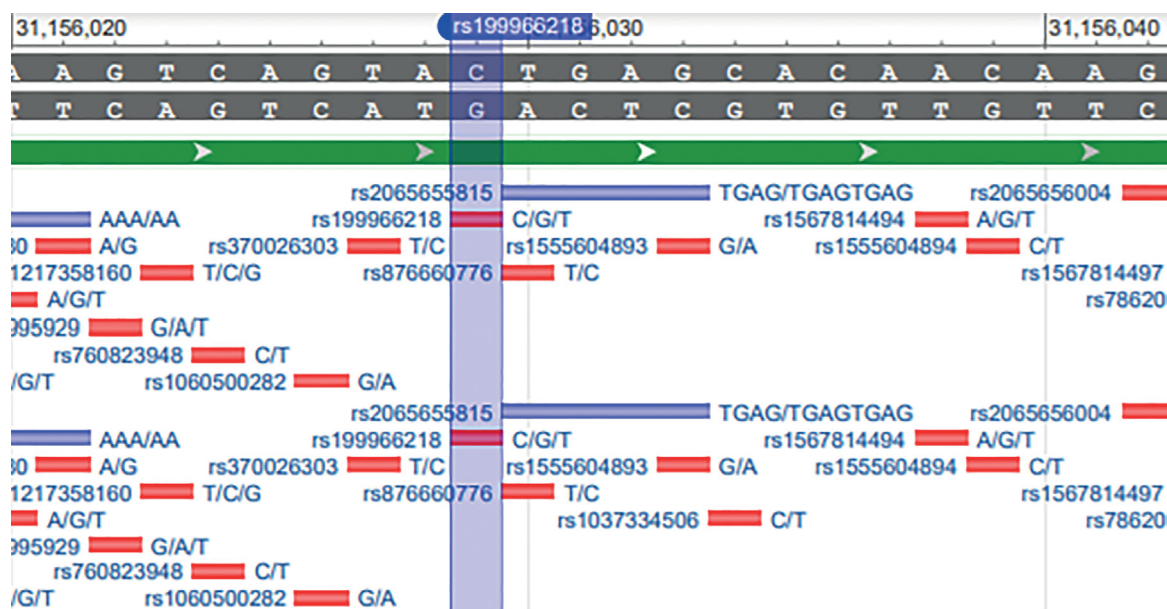
Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, по результатам которой в правом надпочечнике визуализируется образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, размерами 38,6х39х46,8 мм, нативной плотностью до 39 HU, с наличием небольшого участка плотностью до 20 HU (участок некроза), образование активно накапливает контрастный препарат до 83 HU в артериальную и до 78 HU в венозную фазу исследования (оценить процент вымывания контрастного препарата не представляется возможным из-за отсутствия отсроченной фазы исследования на 15 мин). Образование плотно прилегает к заднему контуру нижней полой вены и к переднему контуру верхней трети правой почки. Таким образом, подтверждено наличие ФХЦ правого надпочечника. Иницирована терапия альфа-адреноблокаторами с постепенным увеличением дозы с 2 до 8 мг в сутки с положительным эффектом (отсутствие кризовых подъемов артериального давления на фоне приема препарата).

Пациенту выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью. При гистологи-

ческом исследовании макроскопически в правом надпочечнике определялся узел максимальным размером 5 см желтовато-бурого цвета с кистозной полостью, заполненной бурым содержимым. При микроскопическом исследовании определялась опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями различной давности, окруженная неравномерной по толщине фиброзной капсулой, четко отграничивающей от окружающей ткани сохранной слоистой структуры надпочечника (рис. 1 (А-Б)).

В послеоперационном периоде отменен доксазозин, на фоне чего регистрировались показатели артериального давления в пределах 120–130/70–80 мм рт. ст.

Учитывая молодой возраст манифестации ФХЦ, проведено секвенирование NGS-панели генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, по технологии NimbleGen (SeqCap EZ Prime Choice Library) на платформе Illumina MiSeq (гены *EGLN1*, *EGLN2*, *EPAS1*, *FH*, *H3F3A*, *HRAS*, *KIF1B*, *MAX*, *MDH2*, *MERTK*, *MET*, *NF1*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *VHL*). Выявлена мутация *NF1*: NM\_000267: c.107C>G:p.T36S; rs199966218; HGMD CM054793 (рис. 2).



**Рисунок 2.** Мутация *NF1*: NM\_000267: c.107C>G:p.T36 пациента К.

Учитывая результаты генетического исследования, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение, с учетом риска развития других компонентов заболевания: осмотр дерматологом (своевременное обнаружение и дифференциальная диагностика изменений кожных покровов), осмотр офтальмологом (с целью выявления узелков Лиша), денситометрия (исключение остеопороза).

В ходе динамического наблюдения в течение 3 лет ежегодно проводилось клинико-лабораторное обследование, метанефрины в суточной моче в пределах нормальных значений. Других компонентов НФ1 не выявлено.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка С. 40 лет обратилась с жалобами на периодическое повышение артериального давления максимум до 240/120 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью и самостоятельно купирующееся спустя 5–7 мин без приема медикаментозной терапии.

При осмотре: поведенческих, когнитивных расстройств не обнаружено. Рост 164 см, масса тела 61 кг, индекс массы тела 22,7 кг/м<sup>2</sup>. Определяются многочисленные нейрофибромы всей поверхности тела, пятна «кофе с молоком» области спины, живота, голени (рис. 3–4).

Из сопутствующей патологии ранее диагностированы: мочекаменная болезнь, диффузные изменения почечных синусов.

Семейный анамнез по наличию острой сердечно-сосудистой и опухолевой патологии не отягощен. Отмечает наличие пятен цвета «кофе с молоком» в области спины у сына (10 лет). У дочери (12 лет) специфических симптомов заболевания не выявлено.

Из анамнеза известно, что наличие пятен цвета «кофе с молоком» в области спины, живота, нижних конечностей у пациентки с рождения. В возрасте 27 лет (сразу после первой беременности) отметила появление множественных нейрофибром в области спины с постепенным распространением на область живота и лица. Учитывая наличие патогномичных фенотипических



Рисунок 3. Множественные нейрофибромы области груди у пациентки С.



Рисунок 4. Нейрофибромы и пятна цвета «кофе с молоком» на спине у пациентки С.

признаков (наличие у пациентки не менее шести пятен цвета «кофе с молоком» более 15 мм, гиперпигментации подмышечной и паховой области), клинически диагностирован НФ1. Артериальная гипертензия с кризовым течением, сопровождающаяся выраженной головной болью, не поддающаяся медикаментозному лечению, с самостоятельным снижением артериального давления через 5–7 минут, развилась за 3 года до госпитализации. При лабораторном исследовании выявлено повышение метилированных катехоламинов: метанефрин свободный 2,11 нмоль/л (0,00–0,49); норметанефрин свободный 6,20 нмоль/л (0,00–0,89). При МСКТ органов брюшной

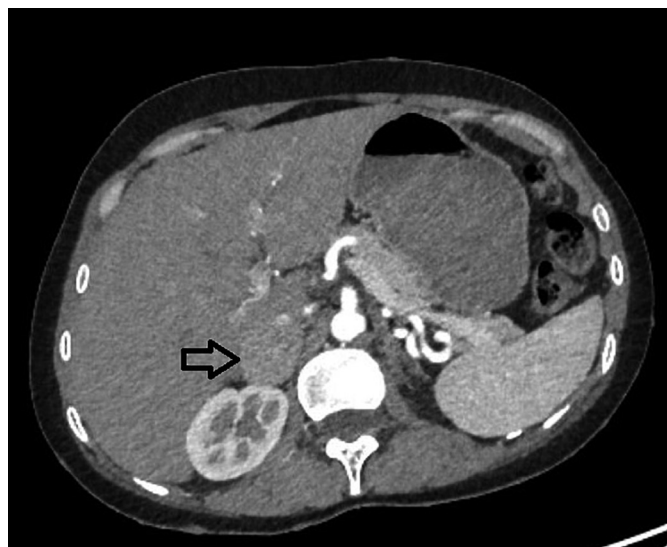
полости и забрюшинного пространства выявлено образование правого надпочечника плотностью 29–33 НУ с четкими ровными контурами, размерами 36х29 мм. Пациентка направлена в специализированный стационар для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В ходе госпитализации подтверждено наличие ФХЦ правого надпочечника с преобладанием норметанефринового типа секреции. Исключены эндогенный гиперкортицизм, первичный гиперальдостеронизм. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентки С.

| Показатель                                                                                        | Результат | Единицы измерения          | Референсные значения |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|----------------------|
| <b>Клинический анализ крови</b>                                                                   |           |                            |                      |
| Эритроциты                                                                                        | 5,19      | 10 <sup>12</sup> кл./л     | 4,3–5,8              |
| Гемоглобин                                                                                        | 146       | г/л                        | 132–172              |
| Лейкоциты                                                                                         | 10,19     | 10 <sup>9</sup> кл./л      | 3,9–10               |
| <b>Биохимический анализ крови</b>                                                                 |           |                            |                      |
| Калий                                                                                             | 4,1       | ммоль/л                    | 3,5–5,1              |
| Натрий                                                                                            | 140       | ммоль/л                    | 136–145              |
| Креатинин                                                                                         | 68        | мкмоль/л                   | 63–110               |
| СКФ (СКД-EPI)                                                                                     | 97        | мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |                      |
| Мочевина                                                                                          | 3,2       | ммоль/л                    | 3,2–7,4              |
| Глюкоза                                                                                           | 10,03     | ммоль/л                    | 3,1–6,1              |
| Холестерин общий                                                                                  | 3,29      | ммоль/л                    | 3,3–5,2              |
| Холестерин ЛПНП                                                                                   | 1,465     | ммоль/л                    | 1,1–3                |
| Триглицериды                                                                                      | 0,7       | ммоль/л                    | 0,1–1,7              |
| Белок общий                                                                                       | 81        | г/л                        | 64–83                |
| Кальций скоррект.                                                                                 | 2,46      | ммоль/л                    | 2,15–2,55            |
| 25 (ОН) Витамин D                                                                                 | 4,41      | нг/мл                      | 30–100               |
| <b>Гормональный анализ крови</b>                                                                  |           |                            |                      |
| Ренин (прямой)                                                                                    | 32,4      | мЕд/л                      | 2,8–39,9             |
| Альдостерон, в покое сидя                                                                         | 268       | пмоль/л                    | 69,8–1085,8          |
| Ночной подавляющий тест с дексаметазоном — кортизол крови (утром) после приема 1 мг дексаметазона | 24,34     | нмоль/л                    | менее 50             |
| <b>Анализ суточной мочи</b>                                                                       |           |                            |                      |
| Норметанефрин                                                                                     | 8275,4    | мкг/сут                    | 35–445               |
| Метанефрин                                                                                        | 2634,8    | мкг/сут                    | 25–312               |
| Кортизол                                                                                          | 152,1     | нмоль/сут                  | 100–379              |
| <b>ПГТТ</b>                                                                                       |           |                            |                      |
| Глюкоза плазмы натощак                                                                            | 7,84      | ммоль/л                    | < 6,1                |
| Через 2 ч после нагрузки глюкозой                                                                 | 6,01      | ммоль/л                    | < 7,8                |
| <b>Гликированный гемоглобин</b>                                                                   |           |                            |                      |
| Гликированный гемоглобин                                                                          | 6,0       | %                          | 4–6                  |

**Примечание.** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.



**Рисунок 5.** Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства пациентки С.

По данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением в правом надпочечнике визуализируется образование овальной формы (рис. 5), с четкими и ровными контурами, размерами 30x28x34 мм, плотностью до 50 HU, активно накапливающее контрастный препарат до 95 HU в артериальную фазу, до 84 HU — в веннозную. Абсолютный коэффициент вымывания 54%, относительный 27%. Образование плотно прилегает к нижней полой вене, печени, переднему контуру почки, сосудам почки.

Инициирована терапия альфа-адреноблокаторами с постепенным увеличением дозы с 1 до 4 мг в сутки с положительным эффектом в виде достижения целевых значений артериального давления без эпизодов кризового повышения. Дальнейшего увеличения дозы препарата не проводилось вследствие риска развития гипотонии. Также, в связи с двукратным выявлением гликемии на-

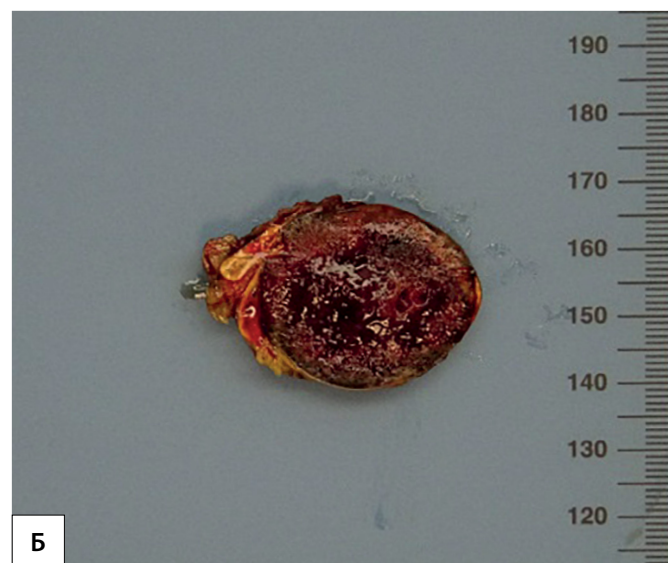
тощак более 7 ммоль/л за время наблюдения пациентки в отделении, диагностирован сахарный диабет; иницирована терапия препаратом из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Наиболее вероятно, заболевание является следствием ФХЦ (так как анамнестические данные о наличии нарушений углеводного обмена отсутствуют).

Учитывая наличие у пациентки НФ1, проведен осмотр офтальмологом, на поверхности радужки выявлены наличие мелких пигментированных узелков (узелки Лиша), миопия слабой степени обоих глаз. Рекомендовано динамическое наблюдение.

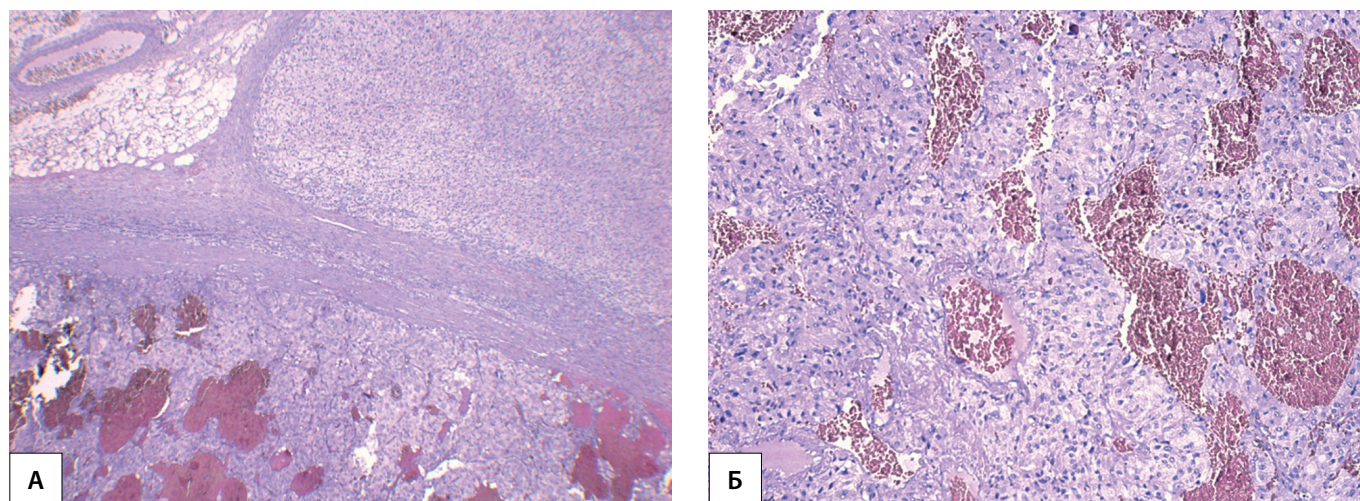
Учитывая вероятность развития остеопоротических изменений при НФ1, пациентке рекомендовано проведение денситометрии в плановом порядке. Также рекомендована МРТ головного мозга (в связи с высоким риском развития глиомы зрительного нерва, нейрофибром головного мозга у данной когорты пациентов) и маммографии (с целью своевременного выявления новообразований молочных желез).

Пациентке проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия с опухолью. При гистологическом исследовании, макроскопически в правом надпочечнике определялся узел диаметром 3,5 см красно-коричневого цвета, эластичной консистенции (рис. 6, А, Б). При микроскопическом исследовании определялась опухоль альвеолярного строения из хромофинных клеток с очагами кровоизлияний, окруженная фиброзной капсулой, четко отграничивающей от окружающей ткани надпочечника структуру сохранной слоистой структуры (рис. 7, А, Б).

В послеоперационном периоде отменена терапия доксазолином, артериальное давление сохранялось в пределах целевых значений (110–120/75–85 мм рт. ст.). Пациентке рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска мутации *NF1* с последующим генетическим обследованием членов семьи первой степени родства. На момент настоящей публикации генетическое исследование не проведено.



**Рисунок 6.** Макроскопическое исследование ткани правого надпочечника пациентки С.: А — надпочечник с наличием объемного образования; Б — вид на разрезе опухоли красно-коричневого цвета, по периферии которой определяется надпочечник с сохранной слоистой структурой.



**Рисунок 7.** Гистологическое исследование операционного материала правого надпочечника (гематоксилин-эозин) пациентки С. А — опухоль правого надпочечника, за пределами которой определяется ткань надпочечника с сохранной слоистой структурой (x40); Б — опухоль альвеолярного строения из хромаффинных клеток с кровоизлияниями (x100).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье приведено описание двух пациентов с ФХЦ в рамках НФ1. В обоих случаях, в связи с кризовым повышением АД и значительным повышением метилированных производных катехоламинов, диагностика ФХЦ не представляла сложностей. В первом представленном клиническом случае у пациента отсутствовали типичные клинические проявления, характерные для НФ1. Однако наличие ФХЦ/ПГ и настороженность относительно генетической природы заболевания вследствие молодого возраста пациента позволили своевременно диагностировать НФ1 и спланировать регулярное скрининговое обследование больного (табл. 3).

Распространенность выявленной у первого описанного нами пациента мутации составляет 0,0002728 (GnomAD). Данный вариант впервые описан Yejun C. и соавт. в 2005 г. у двух пациентов с НФ1 из одной семьи в Китае [29]. Авторы не приводят клинической характеристики участников исследования, в связи с чем, провести сравнение с описанным нами пациентом не представляется возможным. Другие случаи больных НФ1 с данной мутацией в настоящее время не опубликованы.

Необходимо отметить, что в базе данных ClinVar обнаруженный вариант не классифицирован как патогенный. Однако недопустимо игнорировать зарегистрированную нами мутацию. Не исключено, что накопление информации о данной мутации (в совокупности с нашим клиническим случаем) позволит в будущем отнести выявленный вариант к патогенным.

Продолжительность жизни при НФ1 на 8–20 лет короче, чем в общей популяции, главным образом за счет развития злокачественных новообразований [3]. В связи с чем пациенты с НФ1 нуждаются в тщательном обследовании и динамическом наблюдении в течение всей жизни.

Помимо злокачественных новообразований, снижение продолжительности и качества жизни пациентов обусловлено другими входящими в его состав заболеваниями: стеноз почечных артерий и пороки сердца, костные аномалии, включающие дисплазию длинных костей

и крыльев клиновидной кости, псевдоартрозы, специфическое несращение переломов, что приводит к ампутации и инвалидизации пациентов. У 4–13% пациентов диагностируется эпилепсия, которая часто с трудом поддается лечению. Такие аномалии развития ЦНС, как стеноз силвиева водопровода и аномалия Арнольда-Киари 1-го типа, у пациентов с НФ1 могут потребовать хирургического вмешательства. Есть данные, что наличие НФ1 увеличивает риск болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30].

У представленного нами первым пациента на момент обследования злокачественные новообразования не выявлены, данных за другие аномалии, увеличивающие риск преждевременной смерти, также не получено. После проведенного радикального лечения ФХЦ показатели артериального давления соответствуют целевым, что свидетельствует о низком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, предполагается благоприятный прогноз заболевания. Однако пациент требует тщательного динамического наблюдения для своевременного выявления рецидива ФХЦ и обнаружения других возможных компонентов НФ1.

Данный клинический пример еще раз подтверждает необходимость проведения генетического обследования всем пациентам с ФХЦ/ПГ из группы риска (молодой возраст до 35 лет, первично-множественное и злокачественное поражение, рецидивирующее течение, сопутствующая опухолевая патология). При этом типичные клинические проявления заболевания в данной ситуации не имеют ведущего значения. Вместе с тем, учитывая фенотипический полиморфизм заболевания даже в пределах одной семьи, необходимо понимать важность проведения генетического тестирования детей пациентов, что обеспечивает возможность ранней диагностики заболевания, качественного наблюдения пациента на предмет злокачественной трансформации и проведения своевременного лечения.

Клинические симптомы НФ1 во втором представленном случае (наличие пятен цвета «кофе с молоком» более 15 мм, гиперпигментации подмышечной и паховой области, узелков Лиша), а также отсутствие у пациентки

Таблица 3. Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с НФ1 [23–28, адаптировано авторами]

| Наличие симптома НФ1                                       | Обследование                                                                                                                                                                                                                                           | Вмешательство                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пятна «кофе с молоком» и гиперпигментация складок кожи     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- осмотр кожного покрова;</li> <li>- направление к дерматологу</li> </ul>                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- не требуется;</li> <li>- при необходимости рассмотреть возможность косметической коррекции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Кожные нейрофибromы                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- осмотр кожного покрова;</li> <li>- направление к дерматологу</li> </ul>                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- при наличии симптоматики (болезненность, зуд) или выраженного косметического дефекта: электро- или лазеркоагуляция или хирургическое удаление или рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения</li> </ul>                                                                                                                                                                       |
| Узелки Лиша                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- осмотр офтальмолога с щелевой лампой</li> </ul>                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- лечение не требуется. Выявление узелков Лиша является простым, неинвазивным и недорогим методом точной диагностики НФ1, но не имеет клинического значения. Однако, остается спорным вопрос об ассоциации узелков Лиша со степенью тяжести кожных проявлений.</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| Плексиформные нейрофибromы                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ежегодное физикальное и неврологическое обследование;</li> <li>- ежегодное МРТ с контрастированием пораженной области или МРТ всего тела</li> </ul>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- при умеренном и высоком риске прогрессирования/злокачественной трансформации, в том числе при усилении симптомов (боль, функциональные расстройства, косметический дефект) направить к нейрохирургу, ортопеду или пластическому хирургу с целью удаления образований или рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения;</li> <li>- симптоматическое лечение симптомов</li> </ul> |
| Злокачественное образование оболочки периферического нерва | <ul style="list-style-type: none"> <li>- МРТ с контрастированием пораженной области;</li> <li>- ПЭТ для определения степени поражения;</li> <li>- биопсия и гистологическое исследование образования;</li> <li>- направить к онкологу</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- комплексное лечение: химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое вмешательство;</li> <li>- рассмотреть возможность включения в клиническое испытание новых таргетных видов лечения</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             |
| Глиома зрительного нерва (ГЗН)                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- дети без ГЗН — ежегодный осмотр офтальмолога до 8-летнего возраста, после 8 лет — 1 раз в 2 года;</li> <li>- МРТ орбит и головного мозга при выявлении ГЗН</li> </ul>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- направить к онкологу при выявлении ГЗН для лечения;</li> <li>- для детей с ГЗН ежегодный офтальмологический осмотр каждые 3 мес в течение первого года, каждые 6 месяцев при стабильном течении заболевания до 8 лет, далее до 18 лет — 1 раз в год в случае стабильного течения заболевания</li> </ul>                                                                                                                    |
| Поведенческие и когнитивные нарушения                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- направить к психологу с целью проведения нейрокогнитивного тестирования;</li> <li>- направить к психиатру при необходимости</li> </ul>                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- при необходимости помощь в обучении, физиотерапия, трудотерапия и логопедия;</li> <li>- рассмотреть возможность фармакологического лечения поведенческих нарушений</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                              |
| Сколиоз, псевдоартроз длинных костей                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- рентгенография пораженной области</li> </ul>                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- направить к хирургу-ортопеду;</li> <li>- при необходимости рассмотрение вопроса о проведении коррекционной операции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Остеопения / остеопороз                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- денситометрия;</li> <li>- 25(ОН) витамин D</li> </ul>                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- препараты кальция + колекальциферол ± бисфосфонаты;</li> <li>- регулярное проведение денситометрии</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Артериальная гипертензия (АГ)                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ежегодное измерение артериального давления в амбулаторных условиях (у пациентов с фенотипическими проявлениями НФ1, в группах риска, у родственников первой линии), в том числе в детском возрасте</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- обследования с целью исключения эндокринных причин АГ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Рак молочной железы                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ежегодная маммография с 30 лет</li> </ul>                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- агрессивное лечение рака молочной железы, в том числе рассмотрение возможности двусторонней мастэктомии после подтверждения диагноза</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            |

выявленных плексиформных нейрофибром, выраженной неврологической симптоматики, позволяють предположить наличие точечной мутации, что может ассоциироваться с более «мягким» течением заболевания и благоприятным прогнозом. Вместе с тем, основываясь на предоставленных клинических признаках, четко определить тип мутации не представляется возможным в силу высокой клинической гетерогенности заболевания и отсутствия большого количества достоверно выявленных четких корреляций между типом мутации и фенотипическими проявлениями. Как и в первом случае, требуется наблюдение.

Несмотря на то что диагноз НФ1 у пациентки верифицирован на основании клинических данных, ей рекомендовано проведение генетического тестирования с целью последующего прицельного поиска обнаруженной мутации у родственников первой линии. В первую очередь исследование показано сыну, у которого выявлены начальные клинические проявления заболевания в виде пятен цвета «кофе с молоком» области спины. Дочь пациентки на момент публикации не имеет специфических кожных проявлений заболевания, однако, учитывая высокую вариабельность клинической симптоматики и фенотипических проявлений даже в пределах одной семьи, тоже может иметь мутацию в гене *NF1*, что требует проведения генетического исследования. При выявлении мутации обследование детей пациентки следует провести по рекомендациям, представленным в таблице 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина НФ1 крайне разнообразна, от типичных клинических проявлений до бессимптомного носительства. При этом своевременная диагностика заболевания имеет важное значение ввиду возможного развития злокачественных опухолей и других инвалидизирующих состояний. Поскольку заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, это обязательно необходимо объяснить пациенту для обследования членов семьи первой степени родства и последующего репродуктивного планирования. Поскольку ФХЦ/ПГ может являться единственным проявлением заболевания, генетическое тестирование приобретает ключевую роль в диагностике НФ1, особенно для пациентов из группы риска.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Согласие пациента.** Пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Seo Y, Jeong Y, Kim DY, et al. A novel neurofibromatosis type 1 (*NF1*) mutation in a patient with *NF1* and pheochromocytoma. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):214-217. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.256>
- Пахомова Д.К., Дундукова Р.С., Кужина Д.Т., и др. Распространенность нейрофиброматоза 1 типа и значение мероприятий для его раннего выявления // *International Scientific And Practical Conference World Science*. — 2017. — Т. 5. — №21. — С. 22-24. [Pakhomova DK, Dundukova RS, Kuzhina DT, et al. Rasprostranennost' neurofibromatoza 1 tipa i znachenie meropriiati dlia ego rannego vyavleniia. *International Scientific And Practical Conference World Science*. 2017;5(21):22-24. (In Russ.)].
- Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валиев Р.Р. и др. Нейрофиброматоз 1 типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан) // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2021. — Т. 8. — №1. — С. 17-25. [Mustafin RN, Bermisheva MA, Valiev RR, et al. Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan). *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(1):17-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25>
- Максимова Ю.В., Дульцева Д.М., Гарный В.Е., и др. Нейрофиброматоз 1-го типа в Западной Сибири, распространенность, особенности клинических проявлений // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №8. — С. 94-98. [Maximova YuV, Dul'tseva DM, Garny VE, et al. Type 1 neurofibromatosis in Western Siberia, prevalence, features of clinical manifestations. *Pharmateca*. 2021;28(8):94-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.94-98>
- Скварская Е.А. Нейрофиброматоз: этиология, патогенез, лечение // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2014. — Т. 5. — №2. — С.56-63. [Skvarkaya EA. Neurofibromatosis: etiology, pathogenesis, treatment. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014;5(2):56-63. (In Russ.)].
- Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):141-149. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13163>
- Карандашева К.О., Пашченко М.С., Демина Н.А., и др. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №5. — С. 28-36. [Karandasheva KO, Pashchenko MS, Demina NA, et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Medical genetics*. 2019;18(5):28-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.28-36>
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17004. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
- Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010;31(6):E1506-E1518. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21271>
- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007;80(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.1086/510781>
- Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat*. 2015;36(11):1052-1063. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22832>
- Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin Genet*. 2015;87(5):401-410. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12498>
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):1035-1054. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Petr EJ, Else T. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0065-4>
- Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract*. 2014;20(8):792-796. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13417.OR>

16. Al-Sharefi A, Perros P, James RA. Pheochromocytoma/ paraganglioma and adverse clinical outcomes in patients with neurofibromatosis-1. *Endocr Connect*. 2018;7(10):R254-R259. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0208>
17. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С.15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Beltsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
18. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101346>
19. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 63-71. [Beltsevich DG, Troshina EA, Iukina MI. Pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):63-71. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056163-71>
20. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyaninov EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):8-17. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl212834>
21. Ollero García-Agulló D, Iriarte Beroiz A, Rojo Alvaro J, et al. Familial pheochromocytoma associated to neurofibromatosis type 1. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(7):421-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.08.015>
22. Képénékian L, Moggetti T, Lifante J-C, et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):335-344. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
23. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(7):671-682. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.28>
24. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5):421-422. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>
25. Senthikumar VA, Tripathy K. *Lisch Nodules*. 2022. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32491492.
26. Boley S, Sloan JL, Pemov A, Stewart DR. A quantitative assessment of the burden and distribution of Lisch nodules in adults with neurofibromatosis type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5035-5043. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.09-3650>
27. Lohkamp L-N, Parkin P, Puran A, et al. Optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary entity, posing dilemmas in diagnosis and management multidisciplinary management of optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Front Surg*. 2022;9(5):421-422. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.886697>
28. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(1):S23-S32. doi: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000550>
29. Cai Y, Fan Z, Liu Q, et al. Two novel mutations of the NF1 gene in Chinese Han families with type 1 neurofibromatosis. *J Dermatol Sci*. 2005;39(2):125-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.05.003>
30. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:799-811. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7(495)668-2073; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Авсиевич Екатерина Сергеевна, ординатор [Ekaterina S. Avsievich, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-650X>; e-mail: ekaterina-avsievich@yandex.ru

Пушкарева Анастасия Станиславовна, ординатор [Anastasiia S. Pushkareva, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; eLibrary SPIN 1996-5308; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>;

eLibrary SPIN-код: 7373-2602; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Yekaterina V. Bondarenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 13.05.2022. Рукопись одобрена: 03.11.2022.

Received: 13.05.2022. Accepted: 03.11.2022.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Авсиевич Е.С., Пушкарева А.С., Нуралиева Н.Ф., Бондаренко Е.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Avsievich ES, Pushkareva AS, Nuralieva NF, Bondarenko EV, Platonova NM, Beltsevich DG, Troshina EA. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine surgery*. 2021;15(3):30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>