ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ **«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

 КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.И. ПРОХОРЕНКО С КУРСОМ КОСМЕТОЛОГИИ И ПО

**Реферат**

**«Нейрофиброматоз»**

**Ординатура** по специальности дерматовенерология

**Сроки обучения:** 1 сентября 2022 года – 31 августа 2024 года

**Автор**: Панова Наталья Викторовна

**Рецензент**: заведующий кафедрой дерматовенерологии профессора В.И. Прохоренко с курсом косметологии и ПО Карачева Ю.В.

**Нейрофиброматоз I (первого) типа** (*нейрофиброматоз с феохромоцитомой*, *болезнь фон Реклингхаузена*, *синдром Реклингхаузена*, *NF-1*) — самое распространённое наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека. Описан во второй половине XIX века рядом исследователей, в том числе в 1882 году учеником Рудольфа Вирхова Фридрихом фон Реклингхаузеном. Устаревшие названия — болезнь Реклингхаузена, периферический нейрофиброматоз и др. Является аутосомно-доминантным, встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорождённых. Другие типы нейрофиброматозов (на первую половину 2011 года выделяют 7 типов, из которых наибольшее клиническое значение имеют первые два) характеризуются наличием как сходных проявлений с I типом, так и отличий.

В половине случаев заболевание является наследственным, в половине — результатом спонтанной мутации. Частота мутаций генов, поломка которых приводит к нейрофиброматозу I типа, является самой высокой из известных для генов человека.

Для заболевания характерно появление множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», доброкачественных новообразований — нейрофибром, опухолей центральной нервной системы, костных аномалий, изменений радужной оболочки глаза и целого ряда других симптомов.

Выделяют несколько типов нейрофиброматоза.

**Нейрофиброматоз I типа** (НФ1 или болезнь фон Реклингхаузена) является наиболее распространенным типом заболевания, которое развивается у 1 из 2 500–3 000 человек. Он проявляется в виде неврологических и кожных симптомов, а иногда поражает мягкие ткани или кости. Ген НФ1 локализуется на длинном плече 17 хромосомы (и кодирует синтез нейрофибромина; было идентифицировано > 1 000 мутаций. Несмотря на то, что это [аутосомно-доминантное заболевание](https://www.msdmanuals.com/ru-ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B/%D0%BE%D0%B1%D1%89%D0%B8%D0%B5-%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%BF%D1%8B-%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8/%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%B4%D0%B5%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B#v1123305_ru), 20–50% случаев вызваны мутациями de novo в половых клетках.

**На нейрофиброматоз ІІ типа** (НФ2) приходится около 10% случаев заболевания, возникающего приблизительно у 1 из 35 000 человек. Он проявляется, в первую очередь, в виде врожденных двусторонних [нейром слухового нерва](https://www.msdmanuals.com/ru-ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D1%83%D1%85%D0%B0%2C-%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BB%D0%B0-%D0%B8-%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B0/%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%B5%D0%B3%D0%BE-%D1%83%D1%85%D0%B0/%D0%B2%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%88%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0) (вестибулярных шванном). Ген НФ2 локализуется на длинном плече 22 хромосомы 22q11 и кодирует синтез мерлина, белка-онкосупрессора; было идентифицировано 200 мутаций. В основном, люди наследуют НФ2 от одного из своих родителей.

**Шванноматоз** - редкое заболевание, классифицируется как ІІІ тип нейрофиброматоза. В 15% случаев заболевание является наследственным и связанно с зародышевыми мутациями в гене *SMARCB1*, гене-суппрессоре опухолевого роста, который локализуется на длинном плече 22 хромосомы (22q11.23), очень близко к гену *NF2*. В остальных случаях генетическая предрасположенность не доказана, но при изучении образцов тканей от некоторых пациентов выяснилось, что вовлечены другие мутации одного и того же гена. В спинномозговых нервах и периферических нервных волокнах развиваются две или более шванномы, и иногда они очень болезненные; однако, невромы слухового нерва не развиваются. Ранее считали, что шванноматоз можно отнести к форме НФ2, поскольку развитие многочисленных шванном происходило в обоих случаях; однако клиническая картина различна и вовлечены разные гены.

Опухоли могут быть периферическими или центральными.

**Периферические опухоли** характерны для НФ1, и могут развиваться в любом месте по ходу периферических нервов. Опухоли - это нейрофибромы, которые развиваются из нервных оболочек и состоят из совокупности клеток - шванновских, фибробластов, нервных и тучных клеток. Большинство из них появляется в подростковом возрасте. Иногда они трансформируются в злокачественные опухоли периферических нервных оболочек. Выделяют несколько форм:

* **кожные нейрофибромы** являются мягкими и мясистыми.
* **подкожные нейрофибромы** являются твердыми и узловатыми.
* **узловатые плексиформные нейрофибромы** могут затрагивать корешки спинномозговых нервов, обычно растущие через межпозвонковые отверстия, с формированием интра-спинальных и экстраспинальных образований (гантелевидной опухоли). Интраспинальная часть может сжимать спинной мозг.
* **диффузные плексиформные нейрофибромы** (подкожные узелки или аморфные разрастания подлежащей кости или шванновских клеток) могут быть уродующими и приводить к дефициту дистальнее нейрофибромы. Плексиформные нейрофибромы могут переродиться в злокачественные и являются, по-видимому, наиболее частыми предвестниками возникновения злокачественных опухолей периферических нервных оболочек у людей с NF-1.
* **шванномы** развиваются из шванновских клеток, редко подвергаются злокачественной трансформации, и могут поражать периферические нервы в любой части тела.

**Центральные опухоли** имеют несколько форм:

* **оптические глиомы** - это низкодифференцированные пилоидные астроцитомы, которые могут быть бессимптомными, или разрастаться на столько, чтобы вызывать компрессию зрительного нерва и слепоту. Они развиваются у детей младшего возраста; эти опухоли могут быть идентифицированы до 5 лет и редко развиваются после 10 лет. Эти опухоли развиваются при НФ1.
* [**нейромы слухового нерва**](https://www.msdmanuals.com/ru-ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D1%83%D1%85%D0%B0%2C-%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BB%D0%B0-%D0%B8-%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B0/%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%B5%D0%B3%D0%BE-%D1%83%D1%85%D0%B0/%D0%B2%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D1%88%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0) **(вестибулярные шванномы):** эти опухоли могут вызывать: головокружение, атаксию, глухоту и шум в ушах вследствие сжатия 8 пары ЧМН; иногда они вызывают слабость мышц лица вследствие сжатия 7 пары ЧМН. Они являются отличительными признаками НФ2.
* [**Менингиомы**](https://www.msdmanuals.com/ru-ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9/%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0/%D0%B2%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%B8-%D1%81%D0%BF%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8/%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D1%8B)**:** эти опухоли развиваются у некоторых людей, особенно у людей с НФ2.

## 2. Эпидемиология

## Аутосомно-доминантный тип наследования

Заболеваемость нейрофиброматозом I типа составляет 30—40 больных на 100 тысяч населения, что соответствует одному человеку на 2500—3000. Нейрофиброматоз I типа является аутосомно-доминантным заболеванием с высокой пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Риск рождения ребёнка с нейрофиброматозом от больного человека составляет либо 50 % (в случае гетерозиготы) либо 100 % (в случае гомозиготы). Примерно 50 % случаев заболевания представляют мутации лат. *de novo*. Частота заболеваемости нейрофиброматозом I типа не отличается в разных географических регионах и среди этнических групп

## Этиопатогенез

Нейрофиброматоз I типа был первым опухолевым заболеванием с доказанным генетическим происхождением[13]. Локус генов, поломка которых приводит к развитию нейрофиброматоза, располагается на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2). Он состоит из 400 тысяч нуклеотидных пар. В нём содержится информация, ответственная за синтез одного из составляющих миелин гликопротеина, нейрофибромина и других белков. При нейрофиброматозе I типа в данном локусе отмечены различные типы мутаций и перестроек — транслокации, делеции, инверсии и точковые мутации. Характер мутаций весьма специфичен: более 80 % из них ведут к синтезу нефункционального «усечённого» белка либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции и инсерции со сдвигом рамки, крупные делеции, охватывающие весь ген или его значительную часть).

Нейрофибромин представляет собой цитоплазматический белок, состоящий из 2818 аминокислот. Он участвует в инактивации белков-промоторов (белка RAS и его аналогов), обеспечивая динамический контроль клеточного роста. Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно половины тканей организма, в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков RAS. Нейрофибромин также влияет на содержание в клетке аденозинмонофосфата (АМФ). АМФ в свою очередь опосредованно тормозит процессы клеточного деления.

При повреждении гена НФ1 в одной из хромосом 17 пары половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Остающийся неповреждённым аллельный (находящийся в парной хромосоме) ген НФ1 обеспечивает синтез нормального нейрофибромина. Выраженность клинических проявлений нейрофиброматоза определяется состоянием общего противоопухолевого иммунитета и может варьировать в широких пределах. Возникают доброкачественные новообразования.

В случае утраты вследствие мутации аллельного нормального гена НФ1 возникает бурный неконтролируемый рост клеток, то есть развивается злокачественная опухоль (чаще всего нейрофибросаркома или нейробластома). Вероятность их возникновения составляет 3—15 %. Вероятность развития ассоциированной с нейрофиброматозом I типа злокачественной опухоли превышает таковую в популяции в сотни раз (только в отношении миелолейкоза в 200—500 раз).

**Клиническая картина**

Нейрофиброматоз I типа проявляется рядом патогномоничных симптомов. К ним относят наличие пигментных пятен на коже цвета «кофе с молоком», нейрофибром, большинство из которых располагаются поверхностно на коже, узелки Лиша — гамартомы радужной оболочки глаза.

Проявления нейрофиброматоза I типа часто начинаются со сколиоза (искривления позвоночника), затем возникают трудности в обучении, проблемы со зрением и эпилепсия.

Нейрофибромы чаще локализуются по ходу периферических нервов. Однако может поражаться спинной и головной мозг, находят нейрофибромы на веках, конъюнктиве, в средостении, брюшной полости. В зависимости от расположения нейрофибромы могут вызвать различную клиническую симптоматику: судороги, нарушение функции черепных нервов и сегментов спинного мозга, паралич глазных мышц, птоз, сдавление органов средостения.

**Нейрофибромы**

Множественные кожные нейрофибромы на спине больного нейрофиброматозом I типа

Для данного заболевания характерно появление большого количества нейрофибром, как кожных, так и плексиформных. Кожные нейрофибромы представлены небольшими доброкачественными и ограниченными новообразованиями. Они располагаются подкожно, растут на оболочках мелких нервов кожи. Плексиформные нейрофибромы развиваются на крупных нервах и приводят к нарушению их функций. Также плексиформные нейрофибромы характеризуются своими большими размерами. Встречаются у 30 % больных нейрофиброматозом I типа.

Клинически повреждение нерва проявляется хроническими болями, онемением и/или параличами мышц.

 **Опухоли центральной нервной системы**

Глиома зрительного нерва

При нейрофиброматозе I типа частота развития опухолей центральной нервной системы составляет от 5 до 30 %. Во многих случаях опухоли ЦНС у больных нейрофиброматозом не выявляются. Впервыевзаимосвязь между нейрофиброматозом I типа и внутричерепными новообразованиями была отмечена в 1940 году.

Наиболее часто возникающими при данном заболевании опухолями ЦНС являются глиомы зрительных нервов, астроцитомы, эпендимомы, невриномы слухового нерва, менингиомы и нейрофибромы.

Клиническая картина при опухолях ЦНС будет зависеть от их размеров, месторасположения и вовлечённых в патологический процесс образований.

**Пигментные нарушения**

Для нейрофиброматоза патогномоничны пигментные пятна от светло-бежевого до тёмно-коричневого цвета, которые выявляют на коже туловища и конечностей, реже на лице, шее, слизистой оболочке полости рта. Они имеют гладкую поверхность, не выступают над уровнем кожи. При гистологическом исследовании пигментных пятен обнаруживают диффузное скопление в сосочковом слое дермы меланобластов и меланоцитов с включениями меланина в цитоплазме.

Данные пигментные пятна носят характер пятен цвета «кофе с молоком» и «веснушчатых гроздьев». В некоторых случаях пятна имеют синий или фиолетовый цвет, реже встречается депигментация

**Узелки Лиша**

Узелки Лиша встречаются практически у всех больных нейрофиброматозом I типа старше 20 лет. Они представляют небольшие белесоватые пятна (гамартомы) на радужке глаза. Узелки Лиша не видны невооружённым взглядом, необходимо офтальмологическое обследование. Выявляемость узелков Лиша повышается с возрастом больного: в возрасте от 0 до 4 лет — до 22 % случаев; 5—9 лет — до 41; 10—19 лет — до 85 %; старше 20 лет — до 95 % больных нейрофиброматозом I типа. Данные узелки не встречаются при других формах нейрофиброматоза.

Впервые гамартомы радужной оболочки были описаны в 1918 году. Их значение в диагностике нейрофиброматоза I типа было показано в 1937 году австрийским офтальмологом Карлом Лишем, в честь которого они и получили своё название. Впоследствии была установлена их чрезвычайная роль в дифференциальной диагностике болезни Реклингхаузена.

 **Костные изменения** Кифосколиоз у больного нейрофиброматозом I типаДля выраженного нейрофиброматоза характерна деформация позвоночника в виде сколиоза, возможны краевые дефекты тел позвонков, их суставных и поперечных отростков, расширение межпозвоночных отверстий и эрозии их краёв, узуры нижних краёв задних отделов рёбер, вызванные давлением нейрофиброматозных узлов

Длинные трубчатые кости могут быть атрофичными, изогнутыми, иногда же, наоборот, гипертрофированными, утолщёнными. Компактное вещество в гипертрофированной кости утолщено. На поверхности кости видны периостальные гребни, иногда обнаруживаются и параостальные окостенения. Внутрикостные нейрофибромы в трубчатых костях выглядят как ограниченные вздутия и кистовидные образования

При вовлечении в процесс костей черепа обнаруживается его асимметрия. Особенно выраженной она бывает при деформациях его лицевой части и стенок глазницы. В костях свода черепа возможны дефекты и узуры, участки атрофии кости или явления гиперостоза

**Дополнительные клинические проявления нейрофиброматоза I типа**

* Когнитивные нарушения — затруднения освоения письма, чтения, математики. Часто сочетаются с умеренным снижением интеллекта (IQ<70) У больных часто отмечаются депрессия из-за стыда, вызываемого обезображиванием тела и лица нейрофибромами, боязнь общества;
* Эндокринные расстройства — феохромоцитома, нарушение роста и полового созревания
* Эпилептические припадки
* Снижение мышечного тонуса
* Нарушения поведения
* Заболевания, напрямую не связанные с вовлечением нервов, — стеноз почечной и легочной артерий, легочные кисты, интерстициальная пневмония, гипертрофия клитора, неправильное формирование отделов желудочно-кишечного тракта.Стеноз почечной артерии, особенно в сочетании с феохромоцитомой, обуславливает развитие артериальной гипертензии
* Сирингомиелия

**Диагностика**

Диагноз нейрофиброматоза I типа может быть поставлен при наличии у больного сочетания двух и более патогномоничных для заболевания симптомов

1. шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном;
2. наличие двух и более обычных нейрофибром, либо одной плексиформной нейрофибромы;
3. гиперпигментация (по типу «веснушчатых гроздьев») подмышечной и/или паховой области;
4. глиомы зрительных нервов;
5. два и более узелка Лиша;
6. костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящего к формированию ложных суставов, дисплазии крыльев клиновидной кости);
7. наличие нейрофиброматоза I типа у ближайших родственников.

Первичная диагностика заболевания производится как врачами общей практики, так и узкими специалистами (неврологами, дерматологами, офтальмологами, нейрохирургами, стоматологами и др.). Процесс развития клинической симптоматики при нейрофиброматозе I типа динамический.

**Возрастные периоды выявления признаков и осложнений нейрофиброматоза I типа**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симптом** | **Ранний детский возраст (0—2 года)** | **Дошкольный возраст** | **Школьники и подростки (6—16 лет)** | **Взрослые (старше 16 лет)** |
| **Пятна «кофе с молоком»** | + |  |  |  |
| **Диффузные плексиформные нейрофибромы** | + |  |  |  |
| **Гиперпигментация подмышечной и/или паховой области** | + | + |  |  |
| **Глиомы зрительных нервов** |  | + |  |  |
| **Нарушения обучения** |  | + | + |  |
| **Артериальная гипертензия** |  | + | + | + |
| **Головная боль** |  | + | + | + |
| **Кожные нейрофибромы** |  |  | + | + |
| **Сколиоз** |  |  | + |  |
| **Злокачественные опухоли ЦНС** |  |  | + | + |

 **Дифференциальная диагностика**

Более чем при 100 наследственных болезнях и синдромах выявляется один из основных симптомов нейрофиброматоза I типа — пятна «цвета кофе с молоком» на коже

Чаще всего дифференциальная диагностика проводится с нейрофиброматозом II типа. Возникающие при данном заболевании опухоли являются доброкачественными, но более агрессивными, чем при I типе. Абсолютным диагностическим критерием является наличие у больного двусторонних неврином VIII пары черепных нервов. При II типе возможны и другие внутричерепные новообразования: менингиомы, глиомы, шванномы. Кроме данного заболевания дифференциальная диагностика проводится также с синдромом Протея, синдромом Клиппеля-Тренаунау-Вебера , рассеянным липоматозом и другими[24].

**Лечение**

Лечение оперативное. Показаниями для него являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью. Так как поражения при нейрофиброматозе множественные, то удаление всех патологических очагов, в большинстве случаев, не представляется возможным.

При оперативном лечении слоновоподобной формы нейрофиброматоза требуется последующая кожная пластика. Ткань нейрофибром обильно снабжена кровеносными сосудами. При расположении узла в крупном нервном стволе производят вылущивание опухоли, резекцию нерва с наложением нервного шва или краевую его резекцию с наложением частичного нервного шва. Оперативное удаление одного из узлов в ряде случаев может привести к прогрессированию процесса с резким увеличением размеров других узлов

Патогенетическое (направленное на патологические процессы) лечение на первую половину 2011 года находится на I—II фазах клинических исследований[22] и повсеместно не применяется. Имеются данные об эффективности ингибиторов Ras (типифарниба) в лечении нейрофиброматоза I типа[45]. Также на животных показана эффективность пирфенидона. Однако до завершения клинических исследований эти и ряд других препаратов не могут использоваться в лечении нейрофиброматоза.

 **Прогноз**

Прогноз при данном заболевании, как правило, благоприятный. Озлокачествление нейрофибром наступает редко. Трудоспособность обычно не страдает, однако при распространённом поражении резко снижается

Литература

1. ↑ ***1*** ***2*** ***3*** ***4*** ***5*** ***6*** ***7*** ***8*** ***9*** *Козлов А. В.* Нейрофиброматоз 1 (НФ1) // Хирургия опухолей основания черепа / Под редакцией А. Н. Коновалова. — М.:: ОАО «Можайский полиграфический комбинат», 2004. — С. 166—169. — 372 с. — 1000 экз. — ISBN 5-94982-006-1
2. Нейрофиброматоз на neuro-med.ru - www.neuro-med.ru/Neirofibromatos.htm.
3. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I; NF1 — OMIM Result - www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/162200
4. *Шнайдер Н. А.* Нейрофиброматоз - krasmedic.ru/article/?idc=50&ids=&ida=625. сайт krasmedic.ru.
5. Нейрофиброматоз – виды заболевания - doctoram.net/content/nejrofibromatoz-–-vidy-zabolevaniya.html. сайт doctoram.net.
6. Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) - myemergency.ru/index.php?id=824. сайт myemergency.ru.
7. Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) - www.medfix.ru/index.php?option=com\_content&view=article&id=1686&Itemid=138. сайт www.medfix.ru.
8. *Ahn MS, Jackler RK, Lustig LR.* The early history of the neurofibromatosis. Evolution of the concept of neurofibromatosis type 2. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. — 1996. — Т. 122. — С. 1240—1249. — PMID 8906061 - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8906061?dopt=Abstract.
9. Elephant man mystery unravelled - news.bbc.co.uk/2/hi/health/3084483.stm  (англ.). BBC News (21-07-2003).
10. *Roger Highfield* Science uncovers handsome side of the Elephant Man - www.telegraph.co.uk/news/uknews/1436744/Science-uncovers-handsome-side-of-the-Elephant-Man.html  (англ.). The Telegraph (13-05-2003).