 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

**КОРОЛЕНКО Володимир Васильович**

УДК 616-006.38.03-031.81-07:612.111:57.083.1

**СИГМА-ШОЕ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ**

**ПРИ НЕЙРОФІБРОМАТОЗІ І ТИПУ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Дисертація**

**на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Науковий керівник –**  **доктор медичних наук, професор**  **Коляденко Володимир Григорович** |

**Київ. 2009**

**З М І С Т**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | Стор |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | | 4 |
| ВСТУП | | 6 |
| РОЗДІЛ 1. | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 16 |
|  | * 1. Сучасний погляд на етіологію та патогенез нейрофіброматозу І типу | 16 |
| 1.2. Клініко-діагностичні критерії нейрофіброматозу І типу | 24 |
| 1.3. Імунологічні аспекти нейрофіброматозу І типу та зміни імунологічних показників крові при даному захворюванні | 27 |
| 1.4. Показники еритроцитарної седиментації як критерії активності запального процесу | 32 |
| 1.5. Групи крові за системами AB0 та Rh при нейрофіброматозі І типу | 37 |
| 1.6. Методи лікування нейрофіброматозу І типу | 39 |
| РОЗДІЛ 2. | Матеріали і методи дослідження | 48 |
|  | 2.1. Імунологічні методи дослідження | 50 |
|  | 2.2. Методи дослідження еритроцитарної седиментації | 55 |
|  | 2.3. Статистичні методи обробки отриманої інформації | 56 |
| РОЗДІЛ 3. | Визначення взаємозв’язку рівня захворюваності на нейрофіброматоз із груповою приналежністю за системами АВ0 та Rh | 61 |
| РОЗДІЛ 4. | Клінічна характеристика обстежених хворих на нейрофіброматоз І типу | 64 |
| РОЗДІЛ 5. | Вивчення імунологічних показників крові у хворих на нейрофіброматоз І типу | 81 |
| РОЗДІЛ 6. | Вивчення показників еритроцитарної седиментації у хворих на нейрофіброматоз І типу | 87 |
| РОЗДІЛ 7. | Оцінка ефективності застосування системної ензимотерапії для корекції порушень імунного статусу та запального процесу у комплексній терапії хворих на нейрофіброматоз І типу | 91 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | | 96 |
| ВИСНОВКИ | | 110 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | | 113 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | | 114 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання)

Con A - конканавалін А

СОХ2 – cyclooxygenase-2 (циклооксигеназа-2)

Ig – immunoglobuline (імуноглобулін)

IL – interleukinе (інтерлейкін)

МІМ - Mendelian Inheritance in Man (менделівська спадковість у людини)

NK – Natural Killer (натуральний кілер)

TGFβ2 - Transforming Growth Factor-β2  (трансформуючий фактор росту бета-два)

TNF-α - Tumor Necrosis Factor-α (альфа-фактор некрозу пухлин)

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДОК – динаміка осідання крові

ЛПС - ліпополісахарид

МКХ – Міжнародна класифікація хвороб і проблем, пов’язаних зі здоров’ям

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НАДФ - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

НАН – Національна академія наук

НСТ-тест - тест відновлення нітросинього тетразолію

НФ – нейрофіброматоз

НФЛ – натуральні фосфоліпіди

ПЕ – показник еритроцитарної седиментації

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

РБТЛ - реакція бластної трансформації лімфоцитів

СЦК - середній цитохімічний коефіцієнт

УФ – ультрафіолетовий

ФГА – фітогемаглютинін

ФІ – фагоцитарний індекс

ФХ - фосфатидилхолін

ФЧ – фагоцитарне число

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

**ВСТУП**

Нейрофіброматоз було вперше описано німецьким патологом Фрідріхом Даніелем фон Реклінгхаузеном (1833-1910), учнем Р.Вірхова, в 1882 р. у роботі “Про множинні фіброми шкіри та їх зв’язок з множинними невромами” [101]. До цього в медичній літературі існували лише розрізнені описи подібних випадків [15,97,110]. Тривалий час цю хворобу відносили до групи пігментних пухлин – невусів. Так, проф. А.І.Картамишев у своєму посібнику “Кожные и венерические болезни” (1952) пише в розділі “Родинки (Naevi)”: “До цієї ж групи звичайно відносять і так звану хворобу Реклінгхаузена – неврофіброматоз (morbus Recklinghauseni – neurofibromatosis)” [13]. Згодом її було віднесено до групи факоматозів – групи системних вроджених екто-мезодермальних дисплазій, що характеризуються сполученими пухлиноподібними вадами розвитку шкіри, нервової системи та очей [48].

За сучасними даними нейрофіброматоз визначають як системний сімейний дерматоз з групи факоматозів, що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Акад. Ю.К.Скрипкин (2000) зазначає, що в основі захворювання лежить аномальна проліферація периневральних фібробластів та периферичних шванівських клітин [50]. Класично розрізняють периферичну і центральну форми хвороби (відповідно нейрофіброматоз I i II типу), в залежності від локалізації вогнищ ураження. Відмінність цих форм знаходить підтвердження і в розбіжності генів, відповідальних за виникнення даних типів захворювання: ген NF-1, відповідальний за виникнення периферичної хвороби Реклінгхаузена, локалізований на 17 хромосомі, а ген NF-2 – на 22 хромосомі [Roleau G.A., Wertelecki W. et al., 1987][103]. Ген NF-1 розцінюється як супресор пухлинного росту: з втратою його функції пов’язані не тільки пухлини, типові для нейрофіброматозу І типу, але й ряд пухлин в загальній популяції, що не мають прямого стосунку до хвороби Реклінгхаузена [Мордовцева Вер.В., Мордовцева Вал.В., и др. , 1999].

Актуальність проблеми нейрофіброматозу І типу обумовлена тим, що він є найбільш поширеним генодерматозом з групи факоматозів, причому частота трансформації його на нейрофібросаркому сягає 3-15% [92,108].

За сучасними даними, генодерматози **(**genodermatoses, від грецького genos - рід, походження + дерматози) — спадкові хвороби шкіри, викликані мутаціями генів, що визначають нормальний розвиток і функції шкіри. Найбільш часто зустрічаються генодерматози ектодермального й ектомезодермального походження.

Генодерматози можуть бути обумовлені мутаціями одного гена (моногенні генодерматози) або взаємодією декількох генів і факторів навколишнього середовища (мультифакторіальні генодерматози). Спадкові ураження шкіри спостерігаються також при хромосомних хворобах, наприклад, хворобі Дауна. Мультифакторіальні генодерматози (псоріаз, дифузійний нейродерміт та ін.) зустрічаються значно частіше, ніж моногенні. Більшість моногенних генодерматозів успадковується за аутосомно-домінантним типом, рідше за аутосомно-рецесивним типом, украй рідко зустрічається спадкування, зчеплене з Х-хромосомою. До генодерматозів з рецесивным типом успадкування, зчепленим з Х-хромосомою, належать вроджений дизкератоз, хвороба Фабрі, чорний іхтіоз; до генодерматозів з домінантним типом успадкування, зчепленим з Х-хромосомою, - нетримання пігменту, осередкова дермальна гіпоплазія.

Залежно від фенотипічних проявів розрізняють генодерматози, що протікають із порушенням кератинізації, пігментації, ураженням сполучної тканини, а також факоматози, дерматози, що характеризуються бульозними висипаннями та ін. Порушення кератинізації при генодерматозах можуть бути дифузними (наприклад, при іхтіозі) і вогнищевими, до яких відносять спадкові долонно-підошовні кератодермії. З генодерматозів, що протікають із порушенням пігментації, найбільше значення має пігментна ксеродерма у зв'язку з високим ризиком її малігнізації. До цієї групи належить також альбінізм. До генодерматозів, що характеризується переважним ураженням сполучної тканини, належить синдром Елерса - Данлоса, еластична псевдоксантома, млява шкіра й ін. З факоматозів, при яких ураження шкіри поєднуються з порушеннями нервової системи, найбільше практичне значення мають нейрофіброматоз і туберозний склероз. При хромосомних хворобах основними поразками шкіри є сухість, гіперпігментація, ліведо, порідіння волосся.

Більшість генодерматозів виявляється при народженні дитини або розвивається в ранньому дитячому віці; ряд генодерматозів (наприклад, синдром Вернера) клінічно проявляється у дорослих. Деякі генодерматози є маркерами захворювань внутрішніх органів з важким перебігом (синдрому Пейтца - Егерса - Турена й ін.). При частині генодерматозів установлена локалізація генів (нетримання пігменту, нейрофіброматоз та ін.), виявлений біохімічний дефект (ентеропатичний акродерматит, хвороба Фабрі та ін.).

Патогенез більшості генодерматозів не з'ясований; ефективні методи лікування для багатьох генодерматозах не розроблені.

Профілактика генодерматозів - медико-генетичне консультування (при деяких генодерматозах, наприклад, хворобі Фабрі, пігментній ксеродермі, іхтіозі, можливе виявлення гетерозигот). Проводиться також пренатальна діагностика ряду генодерматозів, що здійснюється в спеціалізованих центрах. Так, при наявності в родині хворих на іхтіозиформну еритродермію або дистрофічний бульозний епідермоліз проводять ультраструктурний аналіз біоптатів шкіри плода, отриманих на 20 - 24-й тиждень вагітності. При наявності в родині хвороби Фабрі визначають активність галактозидази в клітках амніотичної рідини, пігментної ксеродерми - порушення репарації ДНК після УФ-опромінення культури кліток амніотичної рідини. Пренатальну діагностику Х-зчепленого рецесивного іхтіозу здійснюють у випадку, якщо плід чоловічої статі. При цьому встановлюють активність стероїдної сульфатази в клітинах амніотичної рідини (непрямим свідченням зниженої активності стероїдної сульфатази служить низький зміст естрогенів у сечі вагітної при високому змісті стероїд-сульфатів). При виявленні патології у плода вирішується питання про переривання вагітності [Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е., 1996].

Факоматози (вiд грец. phakos — пляма) — група спадкових захворювань, що характеризуються різними змінами шкірних покривів, найбільш частими з яких є плями на шкірі, неврологічними порушеннями й патологією внутрішніх органів. Таке багатосистемне ураження пов'язане з порушенням розвитку одночасно двох зародкових листків - ектодерми й мезодерми. Із цих зародкових зачатків формуються нервова система, шкіра і її похідні, внутрішні органи й судини.

Як синонiми термiну “факоматоз”, враховуючи домiнуюче ураження шкiри та нервової системи при цих захворюваннях, використовуються такi термiни, як нейрошкiрнi, нейрокутаннi синдроми та нейроектодермальнi дисплазiї. У вiдомому каталозi спадкових захворювань McKusik зареєстровано 54 факоматози, найпоширенішим з яких є нейрофiброматоз. Серед iнших факоматозів видiляють енцефалотригемінальний ангiоматоз Стерджа-Вебера (головнi клiнiчнi прояви — полум’яний невус на однiй половинi обличчя в зонi iннервації трiйчастого нерва, епiлепсiя, iнодi — глаукома), цереброретиновiсцеральний гемангіобластоматоз або хвороба Гіппеля-Лiндау (гемангiобластоми сiткiвки, головного мозку, полiкiстоз внутрiшнiх органiв), туберозний склероз або хвороба Бурневiлля (епiлепсiя, розумова вiдсталiсть, ураження шкiри, гамартоми сiткiвки i мозку), синдром множинних гамартом Коудена (характеризується множинним ураженням фiбромами шкiри, слизових оболонок та множинними гамартомами); атаксiя-телеангiоектазiя Луї-Барр (мозочкова атаксiя, телеангiоектазiї). Загальною клінічною закономірністю для захворювань цієї групи є неухильне прогресування симптомів, що нерідко приводить до важких необоротних змін багатьох функцій організму [Архипов Б.А., Карпухина Л.О., 1996].

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація виконана у відповідності з основним науковим напрямком кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та комплексною темою «Патогенез та лікування розповсюджених хронічних дерматозів та захворювань, що переважно передаються статевим шляхом» (державний реєстраційний номер 0105U006874). Дисертантом в комплексній темі виконані окремі фрагменти.

Імунологічні дослідження за темою дисертації виконані дисертантом в рамках проекту «Визначення особливостей імунопатогенезу нейрофіброматозу в умовах застосування системної ензимотерапії» за кошти гранту Президента України для обдарованої молоді (розпорядження Президента України № 19/2007-рп від 30.01.2007 р.).

**Мета дослідження.**

Мета даної роботи полягає у розробці критеріїв оцінки активності патологічного процесу та ефективності патогенетичного лікування, з подальшим визначенням заходів з реабілітації та медико-соціальної експертизи хворих на нейрофіброматоз шляхом встановлення взаємозв’язку показників імунного статусу та сигма-ШОЕ як інтегрального показника активності запального процесу з урахуванням клінічної картини захворювання та формування чітких уявлень про патогенез нейрофіброматозу І типу.

**Задачі дослідження.**

1. Вивчити загальні закономірності змін клінічних проявів та клініко-лабораторних показників у хворих на нейрофіброматоз І типу.
2. Вивчити особливості імунопатогенезу нейрофіброматозу та динаміку імунологічних показників при застосуванні системної ензимотерапії при нейрофіброматозі І типу.
3. Провести аналіз взаємозв’язку між клінічними даними, імунологічними показниками та сигма-ШОЕ.
4. На основі клінічних даних, клініко-лабораторних та імунологічних показників розробити способи визначення активності перебігу патологічного процесу при нейрофіброматозі.
5. Розробити спосіб оцінки ефективності лікування, що проводиться, та запропонувати заходи з реабілітації та медико-соціальної експертизи хворих на нейрофіброматоз.

*Предмет дослідження -* хворі на нейрофіброматоз, яким надається лікувальна та реабілітаційна допомога в умовах лікувальних закладів.

*Об’єкт дослідження -* особливості імунопатогенезу нейрофіброматозу, взаємозв’язок показників імунного статусу та активності запального процесу при нейрофіброматозі І типу

*Методи дослідження.*

1. Загальноклінічні: встановлення діагнозу, визначення активності перебігу захворювання, контроль за ефективністю лікування.
2. Імунологічні: визначення субпопуляцій лімфоцитів, РБТЛ, імуноглобулінів, НСТ, СЦК, показників фагоцитозу та альфа-фактору некрозу пухлин.
3. Визначення динамічних показників осідання еритроцитів (сигма-ШОЕ, ШОЕ-графія);
4. Статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

1. Під час дослідження вперше було вивчено особливості імунопатогенезу нейрофіброматозу та динаміку імунологічних показників при застосуванні системної ензимотерапії при даному захворюванні, проведено аналіз взаємозв’язку між клінічними даними, імунологічними показниками та сигма-ШОЕ.
2. На основі клінічних даних, клініко-лабораторних та імунологічних показників розроблено способи визначення активності патологічного процесу при нейрофіброматозі та ефективності лікування.
3. Запропоновані відповідні комплексні заходи з реабілітації та медико-соціальної експертизи хворих на нейрофіброматоз.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Результати роботи створюють передумови для розробки адекватних схем діагностики, лікування та соціальної адаптації хворих на нейрофіброматоз І типу.

Результати роботи можуть бути використані науковими та навчальними закладами, які займаються проблемами практичної та теоретичної дерматовенерології, онкології, генетики, патологічної фізіології, фармакології (кафедри медичних ВУЗів та закладів післядипломної освіти, науково-дослідні заклади).

Формами впровадження результатів роботи є публікації, виступи на наукових конференціях та впровадження отриманих даних у педагогічний процес на кафедрах вищих навчальних закладів медичного та біологічного напрямку, патент.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз даних літератури, визначено мету і завдання роботи, складено план досліджень, здійснено клінічні та лабораторні дослідження. Окремі імунологічні дослідження проведені при консультативній допомозі співробітників лабораторії імунології Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Самостійно розроблено удосконалені методи терапії і проведено комплексне лікування хворих на НФ, а також здійснено статистичну обробку й аналіз отриманих результатів. Разом з науковим керівником сформульовані відповідні заключення й висновки.

Дисертант з глибокою повагою вшановує світлу пам’ять д.мед.н., професора Володимира Герасимовича Бордоноса, який надав методологічну та технічну допомогу при виконанні імунологічних фрагментів досліджень за темою дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дослідження.** Головні положення дисертації та результати досліджень доповідались і обговорювались на:

1. 57 науково-практичній медичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2002.
2. 65 всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології». –Донецьк: 2003.
3. 58 науково-практичній медичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2003.
4. VIII університетській (ХХХХІ вузівській) науково-практичній конференції молодих учених та фахівців. – Вінниця: 2004.
5. 59 науково-практичній медичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2005.
6. ХІ Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. – Полтава: 2006.
7. 60 науково-практичній медичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2006.
8. ІХ З’їзді Всеукраїнського лікарського товариства. – Вінниця: 2007.
9. 61 Итоговой научной конференции молодых ученых.- Ростов-на-Дону: 2007.
10. 61 науково-практичній медичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2007.
11. Науково-практичній конференції ”Розробка молодих вчених дерматовенерологів післядипломної освіти”. – Київ: 2007.
12. ХІІ Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. - Івано-Франківськ: 2008.
13. І (62) Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» - Київ:2008.
14. Засіданнях кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця у 2008-2009 рр.

Результати роботи впроваджені у вигляді:

1. Рекомендацій у практиці Київського обласного, Київського міського, районних у м. Києві шкірно-венерологічного диспансерів, Олександрівської лікарні м. Києва.
2. Патент 16870 U Україна, UA МПК (2006) А61К 38/43. Спосіб комплексного медикаментозного лікування хворих на нейрофіброматоз І типу. / Коляденко В.Г., Короленко В.В. / u 2006 04683; Заявлено 27.04.2006; Опубл. 15.08.2006, Бюл.№8. – 4с.

**Публікація матеріалів дослідження.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 6 журнальних статей у виданнях, рекомендованих ВАК України (з них одна в одноосібному авторстві), 1 монографія (в одноосібному авторстві), 14 тез доповідей, 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел. Загальний обсяг роботи складає 113 сторінок, включаючи 10 таблиць і 5 малюнків, та список літературних джерел з 114 найменувань, зокрема 62 кирилицею, 52 латиницею.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі стосовно розробки критеріїв активності патологічного процесу та ефективності патогенетичного лікування, з подальшим визначенням заходів з реабілітації та медико-соціальної експертизи хворих на нейрофіброматоз шляхом встановлення взаємозв’язку показників імунного статусу та сигма-ШОЕ як інтегрального показника активності запального процесу з урахуванням клінічної картини захворювання та формування чітких уявлень про патогенез нейрофіброматозу І типу.

1. Виділено три варіанти перебігу захворювання в залежності від наявності тих чи інших елементів шкірної висипки, а саме: плямистий варіант (наявність тільки плямистих елементів у вигляді плям кольору «кави з молоком» та/або ластовиння в пахвинній ділянці), вузловий (наявність лише вузлів-нейрофібром) та змішаний (наявність як плям, так і вузлів), який переважав в обстеженій групі пацієнтів – 25 (80,6%) осіб.

2. Встановлено, що плямисті елементи при змішаному варіанті в переважній більшості випадків (96%) з’являлися раніше від вузлових, у віці до 6 місяців від народження. Появу вузлових висипань у таких пацієнтів було відмічено у віці до 10 років – у 5 (20%) осіб, 11–20 років – у 11 (44%) осіб, 21–30 років – у 7 (28%) осіб, понад 30 років – у 2 (8%) осіб. У всіх пацієнтів передумовою появи вузлових елементів були різні стресові ситуації.

3. У 3 (9,7%) пацієнтів було відзначене ураження головного мозку, що виявлялося відповідною вогнищевою симптоматикою та підтверджувалося даними магнітно-резонансної томографії (МРТ). Гліома зорового нерва виявлена у 1 (4%) пацієнтки.

4. У переважної більшості (71,0%) пацієнтів з нейрофіброматозом І типу були виявлені ураження хребта, у тому числі остеохондроз – у 15 (48,4%), сколіоз – у 3 (9,7%) обстежених. У всіх пацієнтів з наявністю нейрофібром виявлено їх присутність в зоні проекції попереково-крижового відділу хребта.

5. У 12 пацієнтів, що склало 42,9% від числа обстежених пацієнтів (28) з наявністю вузлових висипань (нейрофібром), в анамнезі були проведені оперативні втручання різного обсягу з видалення нейрофібром з косметичних міркувань та за медичними показаннями (у зв’язку із компресією нервових стовбурів та виникненням відповідної топічної неврологічної симптоматики). У всіх таких пацієнтів згодом відзначалася поява de novo нейрофібром як в місцях проведення оперативних втручань, так і іншої локалізації, у термін до 1 року після проведеного оперативного втручання – у 5 (41,7%) пацієнтів, у термін після 1 року – у 7 (58,3%) пацієнтів.

6. Отримано дані стосовно стану активності запального процесу при нейрофіброматозі І типу та змін імунологічних показників крові при цій патології. Виявлено достовірне підвищення показників еритроцитарної седиментації (сигма-ШОЕ, ПЕ20,40, ШОЕ за методом Вестергрена) та достовірні зміни таких імунологічних показників крові: підвищення рівнів лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-цитотоксичні клітини), CD16+ (натуральні кілери), CD22+ (В-лімфоцити), зниження індексу CD4+/CD8+, підвищення відносного рівня диформазан-позитивних лейкоцитів в тесті НСТ, рівня альфа-фактору некрозу пухлин (TNF-α).

7. При розробці тактики системної ензимотерапії як методу вибору патогенетичного лікування доцільним є у кожному клінічному випадку визначати в ході лікування зазначені показники еритроцитарної седиментації та такі імунологічні показники крові: рівні лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD8+ (Т-цитотоксичні клітини), CD16+ (натуральні кілери) та відносний рівень диформазан-позитивних лейкоцитів в тесті НСТ.

8. Розроблено удосконалений, патогенетично обґрунтований метод лікування нейрофіброматозу І типу, який передбачає застосування препарату системної ензимотерапії (вобензим) у поєднанні з симптоматичними засобами (стабілізатори клітинних мембран, антигістамінні засоби), що дозволяє досягти клінічного покращення стану пацієнтів, має вагоме медико-соціальне значення за рахунок відновлення психологічного комфорту, підвищення якості життя та повернення пацієнтів до соціальних відносин.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Вивчено особливості імунопатогенезу нейрофіброматозу І типу та динаміку імунологічних показників при застосуванні системної ензимотерапії при даному захворюванні, проведено аналіз взаємозв’язку між клінічними даними, імунологічними показниками та сигма-ШОЕ, на основі клінічних даних, клініко-лабораторних та імунологічних показників розроблено способи визначення активності патологічного процесу при нейрофіброматозі, ефективності лікування, що проводиться, та запропоновані відповідні комплексні заходи з реабілітації та медико-соціальної експертизи хворих на нейрофіброматоз.

Враховуючи наявність запального процесу при нейрофіброматозі, рекомендується проводити визначення його активності за допомогою сигма-ШОЕ та імунологічних показників крові з метою визначення подальшої лікувальної тактики.

Впровадження в лікувальну практику профільних дерматовенерологічних закладів України запропонованого удосконаленого методу лікування нейрофіброматозу І типу, який передбачає застосування системної ензимотерапії (препарат вобензим) в поєднанні з симптоматичними засобами, буде сприяти підвищенню ефективності лікування та упередженню розвитку рецидивів захворювання.

Широке впровадження в практичну роботу дерматовенерологічних закладів України розробленого удосконаленого методу лікування нейрофіброматозу І типу, який дозволяє досягти відчутного клінічного покращення стану пацієнтів, буде мати також вагоме медико-соціальне значення за рахунок відновлення психологічного комфорту, підвищення якості життя та повернення пацієнтів до усталених соціальних відносин.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Архипов Б.А. Современные представления о патогенезе факоматозов / Архипов Б.А., Карпухина Л.О. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1996. - №4-С.110-116.
2. Балязин В.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. / Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Н.А. – М.: Элиста АПП “Джангар”, 2001. –96с.
3. Белицкая Г.А. Диагностическое значение метода сигма-СОЭ / Белицкая Г.А., Волкова А.В.// Соматическая патология у научных работников. – К.: 1986. – С.38-42.
4. Белицкая Г.А. Сигма-СОЭ у здоровых людей разных возрастных групп / Белицкая Г.А., Палиенко И.А., Лапчинская И.И. // Физиол. Журнал. – 1986. – Т.32, №5. – С.601-604.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: 2001. – 448 с.
6. Брунс В.А. Изолированное поражение возвратного нерва при болезни Реклингхаузена / Брунс В.А., Кубариков А.П., Ладанов В.А. // Клиническая медицина. – 1996. - №2. – С.52-53.
7. Василишин А.А. Cигма-ШОЕ i циркулюючі імунні комплекси при псоріазі: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.20. /Київ. НМУ ім. О.О. Богомольця.— К., 1998.— 18 с.
8. Воейков В.Л. Применение метода измерения динамики оседания крови в клинической практике / Воейков В.Л., Гурфинкель Ю.И., Дмитриев А.Ю, Кондаков С.Э. // II съезд биофизиков России. Тезисы. М., 1999. (раздел 9: Медицинская биофизика)
9. Гнедкова И.А. Распределение групп крови системы АВ0 у нейроонкологических больных / Гнедкова И.А., Лисяный Н.И. // II Украинский съезд гематологов и трансфузиологов. Тез. докл. – К.: 1986. – С.186-187.
10. Дехтяренко Н.О. Стан імунної системи у хворих з ортопедичними проявами нейрофіброматозу І типу / Дехтяренко Н.О., Гук Ю.М. //Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2004. - №3. – С.15-19.
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.:2003. – 604с.
12. Калинин Д.С. Редкое наблюдение генерализованного нейрофиброматоза (болезни Реклингхаузена) / Калинин Д.С., Корчагин К.В., Калинин С.А. // Хирургия. – 1999. - №5. –С.65-66.
13. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. – К.: 1954. – 500 с.
14. Каталинич Д. Хирургическое лечение нейрофиброматоза с помощью лазера. / Каталинич Д. //Хирургия.–1996.-№5.-С.52-54.
15. Квасніцький М.В. Історія пізнання нейрофіброматозу / Квасніцький М.В. // Шпитальна хірургія. – 2002. - №4. – С.92-95.
16. Квасніцький М.В. Вплив нейрофіброматозних пухлин на імунний статус організму / Квасніцький М.В. // Вісник наукових досліджень. – 2003. - №2. – С.15-17.
17. Кныш И.Т. Выживаемость больных ретикулосаркомой и саркомой Юинга в зависимости от принадлежности к фенотипам АВ0 и резус / Кныш И.Т., Колодченко В.П., Волков И.Б. // Вопросы онкогенетики. Тез.докл. – Киев: 1983. - С.20-22.
18. Козлов М.Б. Случай нейрофибромы шейного отдела спинного мозга у больного с болезнью Реклингхаузена / Козлов М.Б., Васильев А.Ю., Тибенихин В.С. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2000. - №2. – С.40-42.
19. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. / Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. – М.: 1996. – 416 с.
20. Коляденко В.Г. Кожа–орган многофункциональный / Коляденко В.Г. // Медичний всесвіт.-2001.-Т.1, №1.-С.40-42.
21. Коляденко В.Г. Сучасні досягнення і перспективи розвитку фармакотерапії нейрофіброматозу Реклінгхаузена / Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології.-2003.-№1(8).-С.14-17.
22. Коляденко В.Г. Нейрофіброматози: місце у генетичній класифікації спадкових хвороб та перспективи етіотропного лікування / Коляденко В.Г., Короленко В.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2004. - №3(14). - С.27-32.
23. Патент 16870 U Україна, UA МПК (2006) А61К 38/43. Спосіб комплексного медикаментозного лікування хворих на нейрофіброматоз І типу. / Коляденко В.Г., Короленко В.В. / u 2006 04683; Заявлено 27.04.2006; Опубл. 15.08.2006, Бюл.№8. – 4с.
24. Кондратюк В.В. Множинні менінгіоми головного мозку у хворих із центральним нейрофіброматозом / Кондратюк В.В., Квасніцький М.В. // Шпитальна хірургія. – 2003. - №1. – С.59-63.
25. Кордюм В.А. Генная терапия неизбежна, но успеем ли мы? – К.: 1990. – 80 с.
26. Короленко В.В. Сучасні аспекти фармакотерапії хвороби Реклінгхаузена / Короленко В.В. //Актуальні проблеми сучасної медицини. Тези 57 науково-практичної медичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю.-Київ:2002.-С.32.
27. Короленко В.В. Фармакотерапія нейрофіброматозу І типу як альтернативний метод лікування: сучасні досягнення і перспективи розвитку / Короленко В.В., Бондур В.В. //Дерматологія та венерологія. - 2002. - №4.- С.12-15.
28. Короленко В.В. До питання про патогенез нейрофіброматозу І типу / Короленко В.В. //Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології (65 ітогова конференція СНТ ім. М.Д Довгялло). Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. –Донецьк: 2003. – С.70-71.
29. Короленко В.В. Перспективи розвитку лікувальної тактики при нейрофіброматозі Реклінгхаузена / Короленко В.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини. Тези 58 науково-практичної медичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю. - Київ: 2003. - С.22.
30. Короленко В.В. Патогенез та фармакотерапія нейрофіброматозу І типу / Короленко В.В. // Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова. VIII університетська (ХХХХІ вузівська) науково-практична конференція молодих учених та фахівців. Матеріали. – Вінниця: 2004. – С.38.
31. Короленко В.В. Перспективи етіотропного лікування нейрофіброматозів / Короленко В.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини. Збірка тез 59 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю. - Київ: 2005. - С.32.
32. Короленко В.В. Патогенетична терапія нейрофіброматозу Реклінгхаузена / Короленко В.В., Коляденко В.Г. // ХІ Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. Тези доповідей. – Полтава – Київ - Чикаго: 2006. – С.471.
33. Короленко В.В. Медикаментозне лікування нейрофіброматозу І типу / Короленко В.В. //Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2006. – Спец. випуск. - С.31-32.
34. Короленко В.В. Перспективи застосування ензимотерапії при нейрофіброматозі / Короленко В.В. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2006. – Спец. випуск. - С.43-44.
35. Короленко В.В. Нейрофіброматоз: медико-соціальні аспекти / Короленко В.В. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2007. - №3. - С.87
36. Короленко В.В. Роль імунокомпетентних клітин у патогенезі нейрофіброматозу / Короленко В.В. // Матеріали науково-практичної конференції ”Розробка молодих вчених дерматовенерологів післядипломної освіти”. – Київ: 2007. - С.38-40
37. Короленко В.В. Сигма-ШОЕ як показник активності запалення при нейрофіброматозі / Короленко В.В., Коляденко В.Г. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2007. - №4. - С.11-13.
38. Коляденко В.Г. Групи крові за системами AB0 та Rh у хворих на нейрофіброматоз І типу (хворобу Реклінгхаузена) / Коляденко В.Г., Короленко В.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. - №1. - С.6-7.
39. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). / Лебедев К.А., Понякина И.Д. – М.: 2003.- 443 с.
40. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.-Т.1,ч.1.-М.:1995.-С.636
41. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.-Т.1,ч.2.-М.:1995.-С.187.
42. Мордовцева В.В. О клиническом полиморфизме нейрофиброматоза I типа. / Мордовцева В.В., Мордовцев В.Н., Филиппова М.Г. // Вестник дерматологии и венерологии.-1997.-№5.-С.40-42.
43. Мордовцева Вер.В. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена): ген открыт, клинико-патогенетические и терапевтические проблемы остаются. / Мордовцева Вер.В., Мордовцева Вал.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней.-1999.-№2.-С.17-20.
44. Мордовцева В.В. Феномен спонтанного регрессирования нейрофибром. / Мордовцева В.В., Макурдулян Л.А. // Вестник дерматологии и венерологии.-2000.-№4.-С.28-29
45. Носов А.Т. Морфологія нейрофібром та їх розвиток у хворих на нейрофіброматоз / Носов А.Т., Квасніцький М.В., Малишева Т.А. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2003. –Т. 2, №3. – С.52-59.
46. Орлов Ю.О. Особливості оптичних гліом асоційованих з нейрофіброматозом / Орлов Ю.О., Квасніцький М.В., Малишева Т.А. // Вісник наукових досліджень. – 2003. - №3. – С.16-21.
47. Поздняков А.Л. Случай сочетания болезни Реклингхаузена с клещевым дерматитом. / Поздняков А.Л., Сысоев С.В., Маковецкая Р.И. // Вестник дерматологии и венерологии –1999.-№5.-С.48.
48. Савицкий В.А. Нейрофиброматоз Реклингаузена. / Савицкий В.А., Черепанов А.Н. – М : Медицина, - 1972. – 250 с.
49. Сіренко О.В. Частоти груп крові та генів системи АП0 при деяких колоректальних хворобах / Сіренко О.В., Бариляк І.Р. // Галицький лікарський вісник. – 1998. – Т.5,№3. – С.77-78.
50. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни.-М.:2000.-С.273-274.
51. Смеянович А.Ф. Клинический полиморфизм нейрофиброматоза Реклингхаузена / Смеянович А.Ф., Недзьведь Г.К. // Медицинские новости.-1997.-№11.-С.35-36.
52. Тимошенко Л.И. Распространенность групп крови системы АВ0 и Rh (D) – фактора на территории Украинской ССР / Тимошенко Л.И. // Гематология и переливание крови. – К.: 1987. - С.81-85.
53. Турусов В.С. Болезнь фон Реклингхаузена: экспериментальные модели и сравнительные аспекты. / Турусов В.С., Кардеза А., Рибальта Т. // Архив патологии.-1996.-Т.58, №5.-С.3-13.
54. Хольцман Р. Нейрофиброма на уровне первого шейного позвонка / Хольцман Р., Смолберг Д. // Вопросы нейрохирургии. – 1991. - №4. – С.36-37.
55. Цимбалюк В.І. Особливості хірургічної тактики у хворих на нейрофіброматоз / Цимбалюк В.І. Квасніцький М.В. // Матеріали ХХ з’їзду хірургів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Т.2 – С.754-756.
56. Цимбалюк В.І. Діагностика та диференційоване лікування нейрофіброматозу 1-го типу / Цимбалюк В.І. Квасніцький М.В. // Укр. мед. часопис. – 2003. - №4 (36). – С 97-104.
57. Цимбалюк В.І. Спроба класифікації нейрофіброматозу / Цимбалюк В.І., Квасніцький М.В. // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2003. - №9 (55). – С.100-107.
58. Цимбалюк В.І. Шкірні вияви нейрофіброматозу. / Цимбалюк В.І., Квасніцький М.В., Гук Ю.М. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. - №4. – С.17 - 24.
59. Цимбалюк В.І. Діагностика та лікування нейрофіброматозу. / Цимбалюк В.І., Квасніцький М.В. // Мистецтво лікування. – 2004. - №5. – С.20-27.
60. Цимбалюк В.І. Нейрофіброматоз. / Цимбалюк В.І., Квасніцький М.В. – Тернопіль: 2005. – 320 с.
61. Шади Исса. Сигма-СОЭ у больных микотической экземой / Шади Исса, Свирид С.Г. // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2003. - №4. – С.23-24.
62. Шиферау Кебеде Роби. Культуральная диагностика, Сигма-СОЭ и лечение больных микозами стоп : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11. – Киев:1992.
63. Akbarnia B.A. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. / Akbarnia B.A., Gabriel K.R. Beckman E. // Spine. – 1992.- Vol.17. – P.244-248.
64. Ars E. Mutations affections mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1 / Ars E., Serra E., Garcia J. // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9 , №2. – P. 237-244.
65. Barker D. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis in the pericentromeric region of chromosome 17. / Barker D., Wright E., Nguyen K. // Nature. – 1987. – №236. – P.1100-1102.
66. Bononi M. Isolated intestinal neurofibromatosis of colon. Single case report and review of the literature / Bononi M., De Cesare A., Stella M.C. // Dig. Liver Dis. – 2000. – Vol. 32, №8. – P. 737-744.
67. Brzowski A.E. Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis / Brzowski A.E., Bazan C., Mumma J.M. // Neurology. – 1992. – Vol. 42. – P.679-681.
68. Carey J.C. The genetic aspects of neurofibromatosis / Carey J.C., Baty B.J., Johnson J.P. // Annals New York Acad Sci. – 1986. – Vol. 486. – P.45-46.
69. Cawthon R.M. In Newsletter: Neurofibromatosis: Direct gene test for neurofibromatosis 1 announced / Cawthon R.M. // The National Neurofibromatosis Foundation, Inc., 1995. –Vol. 16, №3. – P.212-215.
70. Clementi M. Headache in patients with neurofibromatosis type 1 / Clementi M., Battistella P.A., Rizzi L. // Headache. – 1996. – Vol.36, №1. – P.10.
71. Clementi M. Neurofibromatosis type 1 growth charts / Clementi M., Milani S., Mammi I. // Am.J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 87, №4. – P. 317-323.
72. Crawford A.H. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist / Crawford A.H., Schorry E.K. // J.Am. Acad. Orthop. Surg. – 1999. – Vol. 7, №4. – p. 217-230.
73. Crowe F.B. A clinical, pathological and genetic study of multiple nerofibromatosis. / Crowe F.B., Schull W.J., Neel J.V. – Springlfield, Illinois: 1956.
74. De Bella K. Use of the National Institute’s of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children / De Bella K., Szudek J., Friedman J.M. // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105 (3Ptl). –P. 608-614.
75. Di Mario F.J. Jr. Headaches in patients with neurofibromatosis1 / Di Mario F.J. Jr, Langshur S. // J.Child. Neurol. – 2000. – Vol. 15, №4. – P.235-238.
76. Durrani A.A. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type1 / Durrani A.A., Crawford A.H., Chouhdry S.N. // Spine. – 2000. – Yol.25, №1. – P.69-75.
77. Fink D. Neurofibromatosis of the breast in a patient with Morbus von Recklinghausen / Fink D., Schneider C., Wight E., Perucchini D. // Gynekol. Geburtshilfliche Rundsch. – 2000. –Vol. 40, №1. – P.47-49.
78. Friedman J. M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 / Friedman J. M. // Am. J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 89, №1. – P.1-6.
79. Gallino G. Association between cutaneous melanoma and neurofibromatosis type 1: analysis of three clinical cases and review of the literature / Gallino G., Belli F., Tragni G. // Tumor. – 2000. – Vol. 86, №1. – P.70-74.
80. Garavelli L. Genetics of type 1 neurofibromatosis / Garavelli L, Donadio A, Sigorini M. // Acta Biomed AteneoParmense. – 2000. – Vol. 71, №3-4. – P.89-95.
81. Gerosa P.L. [Local immune response in neurofibromatosis type 1 and type 2] [Article in Italian] / Gerosa PL, Vai C, Bizzozero L // Minerva Med. 1993 Feb;84(1-2):23-31.
82. Gerosa P.L. Immunological and clinical surveillance in Recklinghausen's neurofibromatosis (NF1) / Gerosa PL, Vai C, Bizzozero L. // Panminerva Med. 1993 Jun ;35 (2):80-5
83. Gerosa P.L. [Neurofibromatosis (NF1) and neuroleprosy: immunoreaction against pathologic Schwann-cells. Physiopathogenetic observations] [Article in Italian] / Gerosa P. L., Spinelli M., Giussani G. // Minerva Med. 2001 Apr ;92 (2):89-97
84. Gupta A. Phase I study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis 1 (NF1) / Gupta A., Cohen B., H., Ruggieri P.A. // Neurology. – 2000. – Vol. 54 (suppl. 3) - P.12-13.
85. Hamilton S.J. Cardiaс findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death / Hamilton S.J., Allard M.F., Friedman J.M. // Am.J.Med.Genet. – 2001. – Vol. 100, №2. – P.95-99.
86. Jenkin D. Optic glioma in chilren: Surveillance, resection or radiation / Jenkin D., Angyalfi S., Becker L.E. // Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. – P.215-225.
87. Johnson M. Mast cell and lymporeticular infiltrates in.neurofibromas. Comparison with nerve sheath tumors. / Johnson M., Kamso-Pratt I., Federspiel C. // Arch Pathol Lab Med. - 1989. – V.113(11). – P.1263-1270.
88. Jyzwiak S. Phacomatoses: structural substrate of epilepsy / Jyzwiak S., Kasprzyk Obara J., Domanska Pakie D // Neurol. Neurochir. Pol. – 2000. – T.33, Suppl l. – S.243-251.
89. Karnes P.S. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder / Karnes P.S. // Mayo Clin. Proc. – 1998. – Vol. 73, №11. – P.1071-1076.
90. Keutel C. Oral, facial and cranial manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF) / Keutel C., Vees B., Krimmel M. // Mund Kiefer Gesichtschir. – 1997. – Vol. 1, №5. – P.268-271.
91. Klaschka F. Oral enzymes – New approach to cancer treatment: Immunological concepts for general and clinical practice; Complementary cancer treatment. – Grafelfing: 1996. – 220p.
92. Korf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type 1 / Korf B.R. // Oncologist. – 2000. – Vol. 5, №6. – P.477-485.
93. Lammert M. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment / Lammert M., Friedman J.M., Kluwe L. // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol.141. - №1. – P.71-74.
94. Lott I.T. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis / Lott I.T., Richardson E.P. // Advances of Neurology. – 1981. - №29. – P.23-32.
95. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of autosomal dominant, atosomal recessive and X-linked phenotypes. – Baltimore and London: 1990. – 2028 p. Internet-версія: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
96. McKusick V.A. Анатомия человеческого генома. Нео-Везалианские основы медицины 21 века. / McKusick V.A. // Новости медицины и фармации. – 2004. - №9. – С.18 – 19.
97. Montagu A. The Elephant Man: A Study in Human Dignity. — E. P. Dutton, 1971/
98. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference Statement. // Archives of Neurology. – 1988. - №45. – P.575-578.
99. Pawlotsky Y. Vitesse de sédimentation et Sigma VS en médecine interne. Pawlotsky Y. / Ann Med Interne (Paris). 1976;127:698-702.
100. Pawlotsky Y. Σ ESR: An Erythrocyte Sedimentation Rate Adjusted for the Hematocrit and Hemoglobin Concentration / Pawlotsky Y. // Am J Clin Pathol 2004;122:802-810
101. Recklinghausen F.D., von. Über die multiplen Fibromen der Haut und ibre Beziehung zu den multiplen Neuromen.-B.:1882.
102. Riccardi V.M. Von Recklinghausen neurofibromatosis. / Riccardi V.M. // New England Journal of Medicine. – 1981. - №305(27). – P.1617-1627.
103. Roleau G.A. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to DNA marker on chromosome 22. / Roleau G.A., Wertelecki W., Haines J.L. // Nature. – 1987. – №329. – P.246-248.
104. Rubenstein A.E. Neurological aspects of neurofibromatosis. / Rubenstein A.E., Mytilineau C., Yahr M.D. // Advances of Neurology. – 1981. - №29. – P.11-21.
105. Ruggieri M. The neurofibromatoses. An overview / Ruggieri M., Huson S.M. // The Italian Journal of Neurological Sciences. – 1999.- Vol. 20. – P.89-108.
106. Rutkowski J.L. Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type 1 / Rutkowski J.L., Wu K., Gutmann D.H. // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol.9, №7. –P.1059-1066.
107. Ryan J.J. Role for the stem cell factor/KIT complex in Schwann cell neoplasia and mast cell proliferation associated with neurofibromatosis. / Ryan J.J. // J Neurosci Res 1994, 37:415-432
108. Shearer P. Neurofibromatosis type1 and malygnancy / Shearer P., Parham D., Kovnar E. // Med. Pediatr. Oncol. – 1994. – Vol.22, №2. – P.78-83.
109. Shen M.H. Molecular genetics of neurofibromatosis type1 (NFI) / Shen M.H., Harper P.S. Upadhyaya M. // J.Med. Genet. – 1996. – Vol. 33, №1. – P.2-17.
110. Treves F. A case of congenital deformity. / Treves F. - Trans. Pathol. Soc. London. – 1885. – V.36. – P.494-498.
111. Tsuji M. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells over expressing prostaglandin endoperoxyde synthase 2. / Tsuji M., DuBois M.N. // Cell. - 1995- 83:493-501.
112. Voeikov V.L. Computerized video-enhanced high temporal resolution of erythrocytes sedimentation rate (ESR-graphy) reveals complex dynamic and self-organizing properties of whole blood. / Voeikov V.L.; Kondakov S.E.; Buravleva E. // Proc. SPIE. - 2000. -Vol.3923. - P.32-43.
113. Wang P.Y. Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging / Wang P.Y., Koufmann W.E., Koth C.W. // Ann.Neurol. – 2000. – Vol. 47, №4. – P.477-484.
114. Westergren A. The technique of the red cell sedimentation reaction. / Westergren A. // Am Rev Tuberc.1926;14:94-101.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>