© Коллектив авторов, 2016

М.Б. Дорошенко[1], И.А. Утяшев[2], Л.В. Демидов[2], М.Д. Алиев[2]

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИГАНТСКИХ ВРОЖДЕННЫХ НЕВУСОВ У ДЕТЕЙ

[1]Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗМ,
[2]ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, РФ

Обзор посвящен клиническим и биологическим особенностям гигантских врожденных невусов (ГВН) у детей. Несмотря на невысокую распространенность в общей популяции, эта аномалия может создавать большие трудности в определении тактики ведения пациентов, особенно принимая во внимание возможный риск малигнизации. Наличие ассоциированных с ГВН синдромов, особенно нейрокожного меланоза (НКМ), следует учитывать при планировании их хирургического удаления. До сих пор изучение генетических нарушений при ГВН не позволяет объяснить причины их возникновения и механизмы злокачественной трансформации. Особое внимание в этой статье уделено обсуждению риска малигнизации. Представлены данные собственных наблюдений за течением ГВН, а также случаи меланомы, ассоциированной с ГВН как у детей, так и у взрослых. Одним из факторов, объясняющих малигнизацию ГВН, можно считать гормональную перестройку организма, например, в предпубертате или на фоне беременности. Другим фактором малигнизации является сочетанный НКМ, при котором меланома может возникнуть не на кожных покровах, а в мозговых оболочках. Хотя диагностика ГВН обычно не вызывает вопросов, для выявления НКМ нередко необходимы выполнение МРТ и/или неврологическое обследование. При подозрении на малигнизацию необходима инцизионная биопсия отдельных участков ГВН. Вопрос о полном или частичном удалении ГВН должен в каждом конкретном случае решаться индивидуально. Он требует детального понимания от врача и родителей пациента возможности возникновения меланомы и после удаления ГВН.

Ключевые слова: *гигантский врожденный невус, нейрокожный меланоз, меланома, малигнизация, дети.*

M.B. Doroshenko[1], I.A. Utyashev[2], L.V. Demidov[2], M.D. Aliev[2]

CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF GIANT CONGENITAL NEVI IN CHILDREN

[1]Scientific-practical center of medical care for children with developmental disabilities, craniofacial and congenital diseases of the nervous system; [2]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

The review deals with clinical and biochemical features of giant congenital nevi (GCN) in children. Despite its low prevalence in the general population, this anomaly may cause great difficulties in treatment, especially considering possible risk of malignancy. The presence of GCN-associated syndromes, particularly neurocutaneous melanosis (NCM) should be taken into account when planning their surgical removal. Until now, the study of genetic disorders with GCN does not explain causes and mechanisms of malignant transformation. Particular attention in this article is given to risk of malignancy. Authors present their own observations over the GCN course and cases of melanoma associated with GCN in both children and adults. One of the factors explaining GCN malignancy can be body hormonal changes, such as prepuberty or pregnancy. Another factor

Контактная информация:
Дорошенко Марина Борисовна – детский врач-онколог, специалист по пигментной патологии Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗМ
Адрес: Россия, 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38
Тел.: (903) 138 22 88, **E-mail:** dr.utyashev@gmail.com
Статья поступила 3.02.16,
принята к печати 28.04.16.

Contact Information:
Doroshenko Marina Borisovna – a pediatrician oncologist, specialist for pigment pathology, Scientific-practical center of medical care for children with developmental disabilities, craniofacial and congenital diseases of the nervous system
Address: Russia, 119620, Moscow, Aviatorov str., 38
Tel.: (903) 138 22 88, **E-mail:** dr.utyashev@gmail.com
Received on Feb. 3, 2016.
submitted for publication on Apr. 28, 2016.

Final_4_16.indd 50 15.07.2016 15:09:34

of malignancy is NCM when melanoma can appear not on the skin, but in meninges. Although GCN diagnosis usually does not cause issues, for NCM identification MRI and/or neurological examination are needed. If malignancy is suspected, incisional biopsy of GCN individual sections is required. The question of full or partial GCN removal should be decided individually in each case. Doctor and patient's parents should understand, that melanoma could possibly appear even after removal of GCN.

Keywords: *giant congenital nevi, neurocutaneous melanosis, melanoma, malignancy, children.*

На первый взгляд проблема гигантских врожденных невусов (ГВН) кажется не столь актуальной, особенно принимая во внимание, как редко они встречаются в популяции, однако такие встречи всегда порождают массу вопросов и порой неразрешимых. Как правило, первым специалистом, который встречается с этой аномалией развития, является педиатр, именно ему предстоит объяснить родителям тактику обследования и наблюдения за ребенком на протяжении всей его жизни. Вокруг ГВН существуют много научных споров, и мы надеемся, что эта статья поможет решить если не все, то многие из них.

Разговор о ГВН следует начать с классификации невусов. На сегодняшний день основной их классификацией можно считать классификацию ВОЗ, но, к сожалению, она не отражает истинного биологического поведения этих образований, а именно возможность малигнизации и трансформации в меланому кожи (МК). Поэтому в своей работе мы используем упрощенную классификацию невусов по времени появления и размеру. Итак, по времени появления все невусы можно разделить на:

1. Врожденные невусы (ВН) – существуют либо с рождения (такие редкие формы, как крупные и гигантские невусы встречаются у 1:20 000 новорожденных) или возникают в первые 2 года жизни (обычно более мелкие, до 1,5 см в диаметре) – так называемые рано развивающиеся невусы «early onset nevus». Встречаются у 1% детей [1].

Чаще всего к гигантским относят невусы у взрослых размером более 20 см в диаметре или невусы, занимающие 2% и более от общей площади тела [2]. У новорожденных детей ГВН считают невусы диаметром более 5 см на коже головы и более 10 см на теле [3]. Так как на ГВН часто растут волосы, его также нередко называют «гигантским волосатым невусом» [4] (рис. 1–3).

Мы считаем, что для большей ясности все ВН в зависимости от размера можно разделить на обычные ВН (0,3–1 см), большие ВН (1–3 см), крупные ВН (3–10 см) и гигантские ВН (рис. 4 и 5). Для последних размер важно соотносить с локализацией. Например, на лице размер ≥10 см уже гигантский. В остальных случаях гигантским можно считать невус размером 10–20 см и более или образования, которые занимают всю анатомическую область, независимо от их размеров. Так, у новорожденных ВН на спине может быть и менее 20 см, но совершенно очевидно с ростом организма его размер превысит 20 см.

Рис. 1. Гигантский волосатый невус головы.

Рис. 2. Гигантский волосатый невус головы (а), оволосение больших невусов у того же ребенка на спине (б).

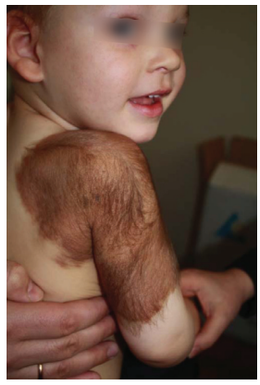

Рис. 3. Гигантский волосатый невус плеча и лопаточной области.

Отдельно можно выделить невус Спилюс, который состоит из множества мелких невусов,

Final_4_16.indd 51 15.07.2016 15:09:34

Рис. 4. Крупный невус на щеке.

Рис. 5. Гигантский невус ягодичной области и бедра, ассоциированный с множеством крупных невусов, рассеянных по всему телу.

Рис. 6. Невус Спилюс у девочек (а, б).

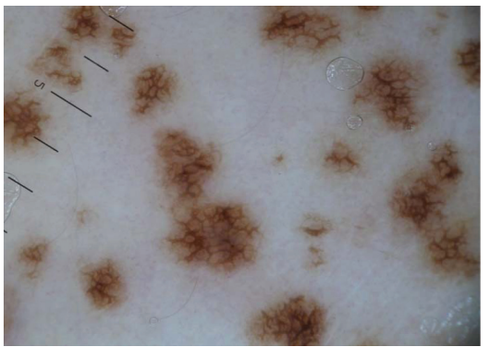

Рис. 7. Пигментная сеть при дерматоскопии.

расположенных в пределах четко очерченной зоны повышенной пигментации кожи (рис. 6).

Важно отметить, что все ВН гистологически отличаются от приобретенных. Как правило, они находятся внутри дермы и поэтому считаются внутридермальными невусами, а в неонатальном периоде имеют признаки глубокого дермального залегания [4].

2. Приобретенные невусы – возникают после 6 месяцев жизни, пик их появления приходится на пубертатный период и 3-ю декаду жизни. Гистологически они характеризуются горизонтальным расположением меланоцитов вдоль эпидермально-дермального перехода. Такое расположение меланоцитов формирует характерную пигментную сеть, хорошо заметную при дерматоскопии (рис. 7).

Приобретенные невусы бывают двух типов:

- обычные меланоцитарные;
- атипические диспластические.

Эмбриогенез. Стадии специализации и миграции меланоцитов при формировании невуса показаны на рис. 8.

Эпидемиология. Установить точное распространение гигантских пигментных невусов крайне сложно. По данным Castilla и соавт., частота пигментных образований кожи более 9,9 см у новорожденных составляет менее 1 случая на 20 000 новорожденных, при этом распространенность образований более 20 см в диаметре – приблизительно 1 на 500 000 случаев [5].

Ассоциированные заболевания. ГВН может быть самостоятельной аномалией развития или быть ассоциирован с другими патологиями, среди которых НКМ занимает особое место. НКМ – это нередкая сопутствующая ГВН патология кожи и ЦНС, которая проявляется одиночными или множественными ГВН и диффузным (рассеянным) вовлечением мягкой и паутинной оболочки

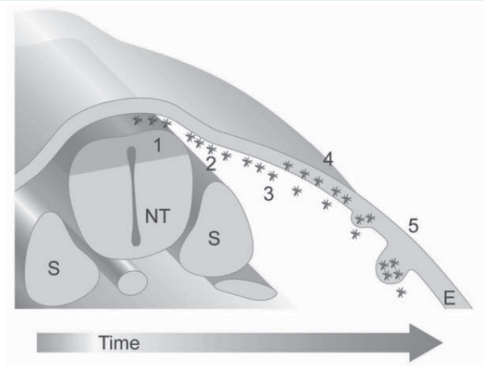

Рис. 8. Стадии специализации и миграции меланоцитов при формировании невуса: популяция нейрального гребня индуцируется из дорзального конца нейрональной трубки NT (темный тон) и подвергается эпителиально-мезенхимальной трансформации в области подготовки к миграции (1). Подгруппа клеток нейрального гребня специализируется в предшественников меланобластов и мигрирует дорсолатерально под эктодерму (ранняя миграция) (2). Меланобласты проникают сквозь дерму в эпидермис (средняя стадия миграции) (3). Меланобласты мигрируют внутри эпидермиса и проникают в развивающиеся волосяные фоликулы (поздняя стадия миграции) (4). Меланобласты продолжают заселять эпидермис и волосяные фолликулы и становятся меланоцитами, продуцирующими пигмент (5).
NT – нервная трубка; S – сомит; E – эктодерма.
(From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy. Eds. V.J. Hearing, S.P.L. Leong©Humana Press Inc., Totowa, N.J., 2005).

Final_4_16.indd 52 15.07.2016 15:09:35

мозга, встречающаяся во всех отделах ЦНС [6]. Такая взаимосвязь неслучайна. Как было сказано выше, и меланоциты и мозговые оболочки в эмбриогенезе происходят из невронального гребня [7]. Часто НКМ ассоциирован с другим пороком ЦНС – синдромом Денди–Уокера [8, 9]. Это проявляется расширением IV желудочка с формированием ликворной кисты задней черепной ямки, недоразвитием или отсутствием червя мозжечка в сочетании с гипертензионной гидроцефалией различной степени выраженности [10, 11].

Foster и соавт. исследовали наличие НКМ у неврологически бессимптомных детей [12]. В ходе исследования пациентам из группы риска, т.е. с врожденными меланоцитарными невусами в области позвоночника или кожи волосистой части головы, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Из 43 пациентов группы риска у 23% были признаки скопления меланина в головном мозге. Эти скопления меланина локализовались (в порядке убывания по частоте) в миндалине мозжечка, в самом мозжечке и в области Варолиева моста. Кроме этого дополнительно встречались и другие пороки развития, такие как кисты паутинной оболочки и мальформация Киари I типа.

Безусловно, при ГВН важно выявить признаки бессимптомного НКМ, который, по данным этого исследования, наблюдался почти у каждого 4-го ребенка из группы риска. Отсюда следуют строгие рекомендации тщательного обследования детей с ГВН данных локализаций на наличие изменений ЦНС с помощью МРТ и наблюдения за выявленными изменениями на протяжении всей жизни. Сочетание НКМ с выраженной неврологической симптоматикой значительно повышает риск развития меланомы ЦНС. При этом у пациентов с НКМ, но без неврологических симптомов риск развития МК и меланомы ЦНС на протяжении всей жизни хоть и меньше, но все-таки остается повышенным.

В том же исследовании пациентам с пояснично-крестцовой локализацией гигантского невуса (n=11) выполняли МРТ позвоночника. У одного пациента была выявлена дизрафия (незаращение по срединной линии) спинного мозга. Авторы отмечали, что это прогрессирующее, но излечимое состояние. Они рекомендовали выполнять стандартную МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника всем пациентам при выявлении у них невуса диаметром 6 см и более в этой области (рис. 9 и 10).

Heuer представил данные о 26 случаях ГВН в нижней части туловища, имеющих сходство с нейрофиброматозом I типа, что проявлялось фибромами и нейрофибромами [13]. Silfen и соавт. опубликовали клинический случай одновременного выявления ГВН и нейрофиброматоза у 2-летней девочки [14]. Кроме того, в литературе описано, что ГВН встречается в 5% случаев болезни Реклингхаузена [15] (рис. 11). В литературе также описаны отдельные случаи сочетания ГВН с диффузным липоматозом, структурными пороками развития головного мозга, гипертрофией костей черепа, атрофией конечностей, асимметрией скелета, проявляющейся как гипер-, так и гипоплазией мягких тканей, а также сочетанием с витилиго (в областях удаленных от невуса и возможно являющихся проявлением феномена аутоиммунитета) [16–19].

Рис. 9. Торако-дорзальная локализация гигантского невуса (а, б).

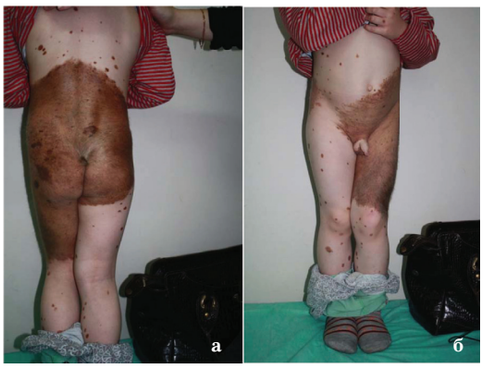

Рис. 10. Гигантский невус пояснично-крестцовой локализации с переходом на нижние конечности (а, б).

Рис. 11. Нейрофиброматоз на фоне гигантского невуса.

Генетические изменения. Генетические особенности ГВН описаны в литературе плохо. Danari и соавт. провели анализ литературы и выявили описание 14 клинических случаев семейного ГВН [20]. Они предложили концепцию пародоминантного наследования, согласно которой гетерозиготные носители мутации имеют нормальный фенотип (фенотипически

Final_4_16.indd 53 15.07.2016 15:09:36

нормальны) и признак может проявляться только в том случае, когда гетерозиготность утрачена на ранних стадиях развития плода. Это может объяснить, почему ГВН встречаются спорадически и не наследуются по законам Менделя. В пользу этой теории Cantu и соавт. обнаружили несоответствие в возникновении ГВН у монозиготных близнецов [21]. В литературе описаны как минимум два случая, когда ГВН присутствовал лишь только у одного из однояйцевых близнецов [22, 23].

Bastian и соавт. с помощью сравнительной геномной гибридизации провели анализ хромосомных аберраций в образцах вторичных новообразований, возникающих в ГВН [24]. В клинически бессимптомных частях невусов, в которых встречались участки с повышенным содержанием клеток, и в тех фрагментах невусов, в которых пролиферация напоминала поверхностно-распространяющуюся меланому in situ, не было выявлено хромосомных абберраций. В узловых вторичных новообразованиях в ГВН уже начинали выявлять отдельные повышения количества или потери различных хромосом. При этом единственным нарушением, встречавшимся последовательно во всех образованиях, были увеличение количества хромосом 8 и 20 и потеря хромосом 7 и 10. Напротив, в 95% исследованных случаев классической МК выявлена лишь частичная потеря хромосом. Авторы сделали вывод, что вторичные узловые образования, возникающие в ГВН, представляют собой клональные новообразования с геномной нестабильной последовательностью и дефектом митотического веретена. Надо понимать, что описанные генетические изменения происходят в раннем эмбриогенезе и тем самым детерминируют все последующие этапы формирования ГВН.

Риск малигнизации. Риск злокачественной трансформации в гигантских невусах, возможно, самый дискуссионный раздел их лечения. Общепризнано, что эти образования являются предраковыми, но предполагаемая частота озлокачествления широко варьирует от 5 до 42% [25–27]. В часто цитируемом ретроспективном исследовании Quaba и Wallace ожидаемый риск возникновения меланомы составлял 8,5% на протяжении первых 15 лет жизни [27]. Однако оценка риска гораздо больше, чем чисто теоретический вопрос, так как резекция ГВН в целях профилактики малигнизации и последующая реконструкция часто являются сложной процедурой. До того как начать этот процесс, и пациенты, и хирурги должны четко взвесить преимущества от такого вмешательства, степень вмешательства и шансы предотвратить злокачественную трансформацию.

В другом исследовании Watt и соавт. провели сравнительный анализ опубликованных данных и получили похожие результаты. Они проанализировали данные 8 исследований, в которых принимали участие 432 пациента с ГВН [28]. У 12 пациентов из этой выборки (2,8%) за время наблюдения, которое варьировало от 0,7 до 10,5 лет (в среднем 6,2 года), возникла МК.

Внекожная злокачественная трансформация, например, в ЦНС, может происходить независимо от иссечения ГН. Foster и соавт. предположили, что первичная меланома в ЦНС может встречаться так же часто, как и МК на фоне ГВН [12]. В некоторых случаях метастазы меланомы в головной мозг могут на самом деле являться первичной меланомой ЦНС и тем самым преувеличивать риск развития МК из ГВН [29–31] (рис. 13). В другом проспективном исследовании по оценке риска развития меланомы на фоне ГВН у 3 пациентов (3,2%) из 92 была выявлена меланома. Период наблюдения за всей когортой этих пациентов составил 5,5 лет [32]. Все 3 случая меланомы были внекожными (2 меланомы в ЦНС и одна меланома на брюшине). В каждом из трех случаев ГН был локализован на туловище, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза внекожной меланомы составил 16 месяцев.

Анализ анамнеза наших собственных пациентов, как взрослых, так и детей, наблюдаемых в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, свидетельствует о том, что пожизненный риск малигнизации хотя и неизвестен, но он совершенно очевидно есть (рис. 12 и 13).

Определение времени злокачественной трансформации создает дополнительные труд-

Рис. 12. Малигнизация ГВН у ребенка 12 лет.

Рис. 13. Сочетание ГВН с НКМ и развитием меланомы мозговых оболочек.

Final_4_16.indd 54 15.07.2016 15:09:37

ности в сложной проблеме ведения пациентов с ГН. МК может развиться в любом возрасте, и уверенность в том, что пациенты с крупными ГВН после взросления покидают группу риска, – ошибочна [29].

Риск развития МК на фоне ГВН до наступления полового созревания и после него остается до конца неустановленным. Очевидно, что один из пиков может соответствовать препубертатному периоду, когда в организме начинают происходить мощные гормональные изменения. Примером гормональной трансформации ГВН может быть и обычная беременность. Так, например, у нас есть два наблюдения молодых женщин с ГВН, у обеих после беременности на фоне пигментного образования возникла диссеминированная МК.

Мы считаем, что если меланоме суждено возникнуть на фоне ГВН, то только правильный предоперационный отбор пациентов способен сократить риск малигнизации и при этом способен уберечь растущий детский организм от излишней травматизации.

За несколько лет работы кабинета пигментной патологии детей в поликлинике НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина нам удалось проследить более 1000 детей с различными пигментными образованиями, требующими консультации и осмотра врача. Из них примерно у половины были выявлены врожденные меланоцитарные невусы разных размеров (от обычных до крупных и больших) и только у 36 детей были ГВН. Возраст этих детей варьировал от нескольких месяцев до 17 лет. Из общего количества детей с ГВН, наблюдаемых нами, у двух девочек 8 и 10 лет возникла меланома. В одном случае это была кожная форма заболевания, а в другом случае НКМ с развитием опухолевого процесса в головном мозге. Клинический пример этого случая мы приводим ниже. При расчете частоты развития МК в нашей серии наблюдений детей с ГВН получается величина в 5%, что соответствует диапазону данных, полученных в исследованиях других авторов [27, 28, 32].

Пациентка К., 10 лет с ГВН (рис. 13), поражена вся анатомическая область кожи спины. Ребенок от IV беременности. В семье 4 детей. Все дети здоровы, рождена в регионе с повышенной инсоляцией. Развитие по возрасту без особенностей. С 1 года до 10 лет в детской клинической больнице по месту жительства производилось поэтапное иссечение пораженной кожи. При гистологическом исследовании выявлен глубоко пенетрирующий дермальный пигментный невус. В 10 лет у девочки была выявлена меланома оболочек головного мозга. Ребенку никогда не делали МРТ, но наличие ГВН и выявленная меланома ЦНС свидетельствуют о том, что у нее было сочетание ГВН и НКМ.

Диагностические мероприятия. Клиническая картина ГВН очень наглядная, хотя, пожалуй, только биопсия является наиболее информативным методом диагностики злокачественной трансформации образования, которая может происходить в отдельных участках ГВН. При подозрении на меланому, возникающую в ГВН, необходимо получить образцы ткани из подверженных клиническим изменениям участков образования. МРТ обладает высокой чувствительностью в обнаружении в мягких тканях меланина [4, 33]. Поэтому МРТ можно использовать для предоперационного планирования перед удалением ГВН, так как метод позволяет проанализировать уровень вовлечения подлежащих мягких тканей. Однако, по данным Foster и соавт., ни локализация, ни размер ГВН не коррелируют полностью с наличием или отсутствием МРТ-признаков меланоза ЦНС [12]. Известно, что очаги меланоза трудно отслеживать в динамике, что связано с изменениями интенсивности сигнала головного мозга, которые сопровождают миелинизацию. Foster и соавт. рекомендуют использовать МРТ как дополнительный метод оценки развития пациента и его неврологического статуса. Последние два метода способствуют выявлению пациентов с высоким риском поражения ЦНС. Авторы также рекомендуют МРТ пациентам с локализацией ГН в поясничнокрестцовой области, как описано выше.

Заключение

В настоящем обзоре освещается тема ГВН у детей. Эта патология является гетерогенной, как по клиническим проявлениям характера кожного поражения, так и по сочетанию с поражением мозговых оболочек. Тогда такому сочетанию гигантского кожного образования и поражения мозговых оболочек соответствует термин НКМ.

При НКМ меланома может развиться примерно с одинаковым риском как на кожном фрагменте поражения, так и в оболочках структур мозга.

Вероятность риска развития меланомы, ассоциированной с ГВН, в детском возрасте трудно определить абсолютно. Но есть несколько крупных наблюдений за группами детей с этой врожденной патологией, в которых частота возникновения меланомы колебалась от 2,8 до 8,5% [27, 28, 32]. Наши собственные наблюдения, в которых частота меланомы составила 5%, только подтверждают эти цифры.

Изучаемая патология является очень редкой и представляет собой большую проблему. Перспективным направлением разработки этой проблемы должен быть поиск биологических маркеров, которые могли бы указывать на повышенные риски возникновения меланомы и возможность профилактики болезни за счет своевременного удаления подозрительных участков или всего ГН. Проблема косметического результата не является здесь главной, поскольку удаление кожной части этой аномалии не исключает ее реализацию в оболочках мозга. Тем не менее, когда это возможно с хорошим косметическим результатом и в отсутствии убедительных данных за НКМ, следует рассматривать вопрос о хирургическом удалении ГВН у детей.

Final_4_16.indd 55 15.07.2016 15:09:38

Литература

1. Коллер Й. Пигментные невусы у детей. Дерматолог (Русскоязычная версия журнала Hautarzt). 2012; 3: 231–241.
2. *Baader W, Kropp R, Tapper D.* Congenital malignant melanoma. J. Plast. Reconstr. Surg. 1992; 90: 53–56.
3. *Rokitansky J.* Ein ausgezeichneter Fall von Pigment-Mal mit ausgebreieter Pigmentierung der inneren Hirn-und Ruchenmarkshaute. Allg. Wien Med. Z. 1861; 6: 113.
4. *Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM.* Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. J. Pediatr. 1992; 120: 906–911.
5. *Castilla EE, da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM.* Epidemiology of congenital pigmented naevi: incidence rates and relative frequencies. Br. J. Dermotol. 1981; 104: 307–315.
6. *Arai M, Nosaka K, Kashihara K, Kaizaki Y.* Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker malformation and a meningohydroencephalocele. J. Neurosurg. (Pediatrics). 2004; 100: 501–505.
7. *Bergfeld W, Helwig WB.* Risk of developing melanoma in congenital nevi. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Miami, FL, December 2–7, 1972.
8. *Berker M, Oruckaptan HH, Oge HK, Benli K.* Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker malformation. Case report and review of the literature. Pediatr. Neurosurg. 2000; 33: 270–273.
9. *Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS, Frieden IJ.* Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex. Pediatr. Dermatol. 1992; 9: 37–43.
10. *Dandy WE, Blackfan KD.* Internal hydrocephalus: an experimental, clinical, and pathological study. Am. J. Dis. Child. 1914; 8: 406–482.
11. *Taggart JK Jr, Walker AE.* Congenital atresia of the foramens of Lushka and Magendie. Arch. Neurol. Psychiatry. 1942; 48: 583–612.
12. *Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ.* Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. J. Plast. Reconstr. Surg. 2001; 107: 933–941.
13. *Heuer S.* Ein fall von ausgedehntem schimmohsenartigem naevus pigmentosus pilosus congenitus mit Hamatom des Ruckens und spina bifida occulta: Seine Beziehung zur v Recklinghausen'schen Krankheit. Bruns Beitr. Klin. Chir. 1917; 104: 388.
14. *Silfen R, Skoll P, Hudson D.* Congenital giant hairy nevi and neurofibromatosis: the significance of their common origin. J. Plast. Reconstr. Surg. 2002; 110: 1364–1365.
15. *Wander JV, Das Gupta TK.* Neurofibromatosis. Curr. Probl. Surg. 1977; 14: 26.
16. *Wieselthaler NA, van Toorn R, Wilmshurst JM.* Giant congenital melanocytic nevi in a patient with brain structural malformations and multiple lipomatosis. J. Child Neurol. 2002; 17: 289–291.
17. *Caradona SA, Skidmore R, Gupta A, Bush CH, Ford MJ.* Giant congenital melanocytic nevus with underlying hypoplasia of subcutaneous fat. Pediatr. Dermatol. 2000; 17: 387–390.
18. *Itin PH, Lautenschlager S.* Lower and upper extremity atrophy associated with a giant congenital melanocytic nevus. Pediatr. Dermatol. 1998; 15: 287–289.
19. *Itin PH, Lautenschlager S.* Acquired leukoderma in congenital pigmented nevus associated with vitiligo-like depigmentation. Pediatr. Dermatol. 2002; 19: 73–75.
20. *Danarti R, Konig A, Happle R.* Large congenital melanocytic nevi may reflect paradominant inheritance implying allelic loss. Eur. J. Dermatol. 2003; 13: 430–432.
21. *Cantu JM, Urrusti J, Hernandez A, Del Castillo V, Macotela-Rutz E.* Discordance for giant pigmented nevi in monozygotic twins. Ann. Genet. 1973; 16: 289–292.
22. *Amir J, Metzker A, Nitzan M.* Giant pigmented nevus occurring in one identical twin. Arch. Dermatol. 1982; 118: 188–189.
23. *Morganroth GS, Taylor RS, Izenberg PH.* Congenital giant pigmented nevus presenting in one identical twin. Cutis. 1991; 48: 53–55.
24. *Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, Williams ML, Chou P, Busam K, Pinkel D, LeBoit PE.* Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi. Am. J. Pathol. 2002; 161: 1163–1169.
25. *Arons MS, Hurwitz S.* Congenital nevocellular nevus: a review of the treatment controversy and a report of 46 cases. Plast. Reconstr. Surg. 1983; 72: 355.
26. *Keiport JA.* Giant pigmented naevus: the frequency of malignant change and indications for treatment in prepubertal children. Aust. J. Dermatol. 1985; 26: 81.
27. *Quaba AA, Wallace AF.* The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in «large» congenital nevocellular nevi. Plast. Reconstr. Surg. 1986; 78: 174–181.
28. *Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC.* Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. Plast. Reconstr. Surg. 2004; 113: 1968–1974.
29. *Kaplan EN.* The risk of malignancy in large congenital nevi. Plast. Reconstr. Surg. 1974; 53: 421–428.
30. *Greeley PW, Middleton AG, Cutin JW.* Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. Plast. Reconstr. Surg. 1965; 36: 25.
31. *Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G.* The incidence of malignant transformation of giant pigmented nevi. Scand. J. Plast. Reconst. Surg. 1977; 11: 163.
32. *Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS.* Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma: a prospective study. Arch. Dermatol. 1996; 132: 170.
33. *Woodruff WW Jr, Djang WT, McLendon RE, Heinz ER, Voorhees DR.* Intracerebral malignant melanoma: high-field strength MR imaging. Radiology. 1987; 165: 209.

РЕФЕРАТЫ

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Объектом исследования стала региональная выборка из 110 детей, рожденных на ≤32-й неделе гестации и наблюдаемых в женской больнице г. Крайстчерча, Новая Зеландия. Все дети наблюдались согласно протоколу до 9 лет, чтобы оценить долгосрочные последствия неонатальных инфекций. Все дети прошли структурное сканирование при помощи магнитно-резонансной томографии. Затем, в возрасте 9 лет, были оценены их нейромоторные функции, IQ, уровень образования и психическое здоровье.

Sarah S. Long. The Journal of Pediatrics. 2016; 171: 1–4.

Final_4_16.indd 56 15.07.2016 15:09:38