

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Цоцонава Ж.М., Белопасов В.В., Ткачева Н.В.

Неопластический потенциал при пороках развития экто- и мезодермальных структур

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Астрахань, Россия

Введение. Пороки развития экто- и мезодермальных структур представляют собой разнообразные формы нарушения внутриутробного системного и локального морфогенеза, возникающие в различные сроки эмбрионального развития под влиянием факторов окружающей среды, геномных, хромосомных или генных мутаций. Разрегулирование клеточных функций вследствие мутаций и накопления дефектных белков инициирует опухолевую трансформацию тканей. Примером служат наследственные заболевания экто- и мезодермального происхождения — факоматозы (гамартоматозы).

Целью исследования явилось определение органоспецифичности, клинических проявлений, морфологических особенностей и степени прогрессии опухоли нервной системы и внутренних органов при наследственных заболеваниях экто- и мезодермального происхождения.

Материалы и методы. Обследовано 103 больных с наследственными факоматозами. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-визуализационное обследование, в том числе магнитно-резонансная томография, эхокардиоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства, компьютерная томография брюшной полости и легких.

Результаты. Причиной обращения больных было возникновение очаговых неврологических симптомов, фокальных и/или генерализованных эпилептических приступов. Клинические проявления определялись формой заболевания. Риск развития и прогрессирование различных новообразований наиболее высок при нейрофиброматозе I и II типов, туберозном склерозе, нейрокожном меланозе, множественной эндокринной неоплазии, ангиоматозах Гиппеля–Линдау, Луи–Бара. Благоприятное доброкачественное и стабильное течение, низкий злокачественный потенциал — отличительные признаки пигментоваскулярных факоматозов I–V типов.

Заключение. Знание клинических проявлений различных пороков развития кожи, сосудов, нервной системы, ассоциированных с опухолевым ростом в клетках и тканях, практически значимо. Ранняя диагностика, использование современных технологий консервативного и хирургического лечения позволяют достичь прогнозируемого результата, предотвратить развитие тяжелых осложнений, существенно улучшить качество жизни больных с этой патологией.

Ключевые слова: эктодерма; экзодерма; факоматозы; опухоли нервной системы; опухоли внутренних органов; мезодерма

Для цитирования: Цоцонава Ж.М., Белопасов В.В., Ткачева Н.В. Неопластический потенциал при пороках развития экто- и мезодермальных структур. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(4): 208-216.

<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-4-208-216>

Для корреспонденции: Цоцонава Жужуна Мурмановна, кандидат мед. наук, доц. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Астрахань. E-mail: tsotsonava02@yandex.ru

Участие авторов:

Цоцонава Ж.М. концепция, написание текста;
Белопасов В.В. концепция, редактирование текста;
Ткачева Н.В. редактирование текста;
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступил 12.10.2020

Принята к печати 27.10.2020

Опубликована 25.12.2020

Zhuzhuna M. Tsotsonava, Vladimir V. Belopasov, Natal'ya V. Tkacheva

Neoplastic potential for malformations of the development of ecto- and mesodermal structures

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russian Federation

Introduction. Malformations of ecto- and mesodermal structures represent various forms of abnormality of intrauterine systemic and local morphogenesis, arising at different times of embryonic development due to environmental factors, genomic, chromosomal or gene mutations. Dysregulation of cellular functions due to mutations and accumulation of defective proteins initiates tumor transformation of tissues e.g. hereditary diseases of ectomesodermal origin — phakomatosis (hamartomatosis).

The aim of the study was to determine organ specificity, clinical manifestations, morphological features and the degree of progression of tumors of the nervous system and internal organs in hereditary diseases of ectomesodermal origin.

Materials and methods. 103 patients with hereditary phakomatosis were examined. All of them underwent a comprehensive clinical imaging examination, including magnetic resonance imaging, echocardiography, ultrasound examination of the abdominal organs, kidneys, retroperitoneal space, and computed tomography of the abdominal cavity and lungs.

Results. The reason for the treatment of patients was the occurrence of focal neurological symptoms, focal and/or generalized epileptic seizures. Clinical manifestations were determined by the form of the disease. The risk of the development and progression of various neoplasms is the highest in neurofibromatosis type I–II, tuberous sclerosis, neurocutaneous melanosis, multiple endocrine neoplasia, angiomas of Hippel–Lindau, Louis–Bar. Favorable benign and stable course, low malignant potential are distinguishing characteristics of pigment-vascular phakomatosis type I–V.

Conclusion. Knowledge of the clinical manifestations of various malformations of the skin, blood vessels, and the nervous system associated with tumor growth in cells and tissues is practically significant. Early diagnosis and the use of modern technologies of conservative and surgical treatment allow achieving a predictable result, prevent the development of severe complications, and significantly improve the quality of life of patients with this pathology.

Keywords: ectoderm; mesoderm; phakomatoses; tumors of the nervous system and internal organs

For citation: Tsotsonava Zh.M., Belopasov V.V., Tkacheva N.V. Neoplastic potential for malformations of the development of ecto- and mesodermal structures. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1(4): 208-216. (In Russian) <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-4-208-216>

For correspondence: Zhuzhuna M. Tsotsonava, MD, Ph.D., Associate of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of postgraduate education of the Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russian Federation. E-mail: tsotsonava02@yandex.ru

Information about the authors:

Tkacheva N.V. <https://orcid.org/0000-0002-5203-3600>

Contribution:

Tsotsonava Zh.M. concept, text writing;

Belopasov V.V. concept, editing;

Tkacheva N.V. editing.

All co-authors approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received October 12, 2020

Accepted October 27, 2020

Published December 25, 2020

Введение

Пороки развития экто- и мезодермальных структур представляют собой разнообразные форм нарушения внутриутробного системного и локального морфогенеза, возникающие в различные сроки эмбрионального развития под влиянием факторов окружающей среды, геномных, хромосомных или генных мутаций [1–3]. Изменения структурных характеристик органов и тканей возможны уже на 3-й неделе развития зародыша, когда из эпибласта дифференцируются экто- и мезодерма, а из гипобласта — энтодерма. Во второй фазе периода гастрюляции (направленной миграции клеток зачатков тканей) из наружного зародышевого листка (эктодермы) образуются эпидермис и придатки кожи, органы чувств, нервная система, из среднего (мезодерма) — опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, мочеполовая, соматическая и висцеральная мышечная системы, из внутреннего (энтодермы) — клетки гипофиза, щитовидной железы, органов дыхания и пищеварения. Разрегулирование клеточных функций вследствие мутаций и накопления дефектных белков не только инициирует развитие органных и системных аномалий, но и способствует при определенных обстоятельствах опухолевой трансформации тканей [4]. Примером могут служить наследственные заболевания эктомезодермального происхождения — факоматозы (гамартоматозы). В настоящее время описаны около 30 форм этой патологии, общей чертой которых, помимо полисистемности поражения, является высокая степень риска развития и прогрессирования опухолей различной локализации и гистоструктуры [5–9].

Цель исследования: определить органоспецифичность, клинические проявления, морфологические особенности и степень прогрессии опухолей нервной системы и внутренних органов при наследственных заболеваниях эктомезодермального происхождения.

Материалы и методы

Обследовано 103 больных с наследственными факоматозами:

- различными формами нейрофиброматоза ($n = 45$);
- туберозным склерозом ($n = 22$);
- нейродермальным меланозом ($n = 6$);
- атаксией-телеангиоэктазией, болезнью Луи-Бара ($n = 1$);
- ретиноцереbellарно-висцеральным ангиоматозом Гиппеля—Линдау ($n = 3$);
- энцефалотригеминальным ангиоматозом, синдромом Стерджа—Вебера ($n = 18$);
- синдромом Пари—Ромберга ($n = 5$);
- гипертрофической гемангиоэктазией, синдромом Клиппеля—Треноне—Рубашова ($n = 2$);
- врожденным системным ангиоматозом ($n = 1$).

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-визуализационное обследование, в том числе магнитно-резонансная томография (МРТ), эхокардиоскопия (ЭхоКС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства, компьютерная томография (КТ) брюшной полости и легких.

Результаты

Причиной обращения больных было возникновение очаговых неврологических симптомов, фокальных и/или генерализованных эпилептических приступов. Клинические проявления определялись формой заболевания.

Кожные проявления при болезни Реклингаузена (I тип нейрофиброматоза; $n = 43$) были представлены пигментными пятнами (веснушки, «кофе с молоком», участки гиперпигментации) различных размеров, кожными и подкожными нейрофибромами, у 5 больных они располагались по ходу нервных стволов. Ге-

нерализованный (узловой) нейрофиброматоз имелся у 3 человек, свисающие опухолевидные образования на лице, шее — у 2.

Диагностика нейрофиброматоза II типа основана на данных нейровизуализации (КТ, МРТ). У всех больных ($n = 3$) обнаружена двусторонняя невринома слуховых нервов. Опухоли ЦНС выявлены у 13 пациентов (менингиомы — у 3, астроцитомы — у 7, глиома гипоталамуса — у 2, мозолистого тела — у 1, невринома (шваннома) корешка спинного мозга — у 2, глиомы зрительных нервов — у 2, киста шишковидной железы — у 1), периферической нервной системы (нейрофибромы, шванномы) — у 5. В 2 случаях данные МРТ свидетельствовали о наличии у больных множественных глиоматозных узлов, локализующихся в паренхиме и стволе мозга, базальных ганглиях, полушариях мозжечка.

У больных с туберозным склерозом первыми появлялись гипопигментные пятна, позже развивались ангиофибромы лица, фиброзные бляшки. У каждого второго обнаружены околоногтевые фибромы, пятна типа «конфетти», участки «шагреновой кожи», которые со временем значительно увеличились в размерах. При ЭхоКС у 30% пациентов (в 1 случае пренатально) выявлена первичная опухоль сердца — солитарная рабдомиома. В связи со спонтанным регрессом, отсутствием симптоматичных аритмий данный вид патологии не ухудшал течение основного заболевания.

В 25% наблюдений с помощью УЗИ диагностированы множественные ангиомиолипомы почек и печени, кисты почек (поликистоз). Лабораторное исследование функции этих органов не выявило отклонений от возрастной нормы, несмотря на длительность заболевания и использование для лечения больных достаточно высоких доз антиконвульсантов. Указанный тип опухолей патогномичен для больных с туберозным склерозом, некоторые из них могут быть выявлены уже пренатально или при рождении ребенка.

У больных с ангиоматозом Гиппеля—Линдау диагностирована гемангиобластома мозжечка. Двое из них были членами одной семьи (тип наследования аутосомно-доминантный), третий — спорадический случай.

Среди обследованных больных с энцефалотригеминальным ангиоматозом, гипертрофической гемангиоэктазией Клиппеля—Треноне, синдромом Пари—Ромберга, окулокутанной телеангиоэктазией, пигментоваскулярными факоматозами, нейрокожным меланозом опухоли ЦНС и внутренних органов не выявлены, но онкогенный потенциал остается высоким.

Обсуждение

I и II типы нейрофиброматоза генетически детерминированы. Развитие опухолей ЦНС, периферической нервной системы, внутренних органов и кожи связано с мутациями генов в хромосомах 17q11.2 и 2217q11.21-q13.1, кодирующих белки нейрофибрин

и шванномин, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток тканей организма, развитию доброкачественных и злокачественных опухолей [6, 8, 14, 15]. К ним относятся нейрофибромы, шванномы, рабдомиосаркомы, гистiocитомы, нейрофибросаркомы периферических и черепно-мозговых нервов, гамартомы, меланомы радужки, липомы, ангиомы внутренних органов, висцеральные и эндокринные гормонально-активные опухоли (феохромочитома, инсулинома), глиомы различной гистоструктуры и локализации, менингиомы, эпендимомы, медуллобластомы, нейробластомы, саркомы, неходжинские лимфомы, меланомы, множественные опухоли черепа и мозга, внутривозвоночные, экстра- и интрадуральные спинальные опухоли [16–23]. Множественные первичные глиомы не редкость у больных с нейрофиброматозом I типа [10, 11, 12], описания глиом мозолистого тела единичны [13].

Такое же разнообразие опухолей, но иной гистоструктуры имеется у больных с туберозным склерозом (болезнь Бурневила—Прингла). У большинства (92%) пациентов старше 5 лет заболевание дебютирует с эпилептических пароксизмов. В 60% случаев они имеют фокальное начало (височные и лобные доли) с вторичной генерализацией эпилептиформной активности. Сопоставление электроэнцефалографического очага и структурных изменений на МРТ позволяет с достаточной точностью локализовать «доминирующий» корковый тубер, являющийся причиной развития у большинства больных симптоматических форм эпилепсии [24–26]. Другие опухоли (ангиомиолипомы почек, печени, поджелудочной железы, надпочечников, онкоцитомы, аденомы желез внутренней секреции, гамартомы селезенки, полипы кишечного тракта) развиваются и идентифицируются по мере прогрессирования заболевания [27–29].

Наличие множественных гамартом не только в мозгу, но и во внутренних и эндокринных органах, сетчатой оболочке глаза — еще одна особенность туберозного склероза [30, 31]. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, мягкое, часто бессимптомное течение заболевания у родителей и их ближайших родственников, комплексное обследование органов и систем необходимо проводить у всех не только после обнаружения опухолевого узла у одного из них, но и планомерно — при диспансерном наблюдении в режиме многолетнего мониторинга. Потеря генами *TSC1/TSC2* функции контроля над опухолевым ростом инициирует у некоторых больных развитие почечно-клеточного рака (карциномы), рака легких, поджелудочной железы, мочевого пузыря и/или малигнизацию ангиомиолипом [29, 32, 33].

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков (выявлены у 3 больных) не способны к прогрессии, но при сдавлении отверстия Монро, нарушении ликвороциркуляции могут стать причиной скорострительной смерти больного

из-за развивающихся осложнений (эпилептического статуса, острой внутричерепной гипертензии, внутрижелудочкового кровотечения, тампонады ликворного оттока сгустками крови). Клинические симптомы (головная боль, судорожные приступы), не связанные с окклюзией ликворных путей, могут возникать за многие годы до появления ангиофибром лица, но могут отсутствовать, включая кожные проявления, например, когда опухоль обнаруживается случайно внутриутробно или при обследовании больного вне связи с данным заболеванием [34–36]. Ранняя диагностика при неврологическом дебюте и своевременное назначение таргетной системной терапии (эверолимуса, сиролимуса) позволяют изменить течение заболевания — уменьшить объем опухолевых образований и кожных очагов, ассоциированных с туберозным склерозом, предотвратить развитие судорожных приступов, интеллектуального дефицита, патологических форм нарушений социального взаимодействия [37–40]. Положительный эффект отмечается в ближайшие 3–6 мес после начала лечения [41].

У больных с пигментоваскулярными факоматозами, когда гемангиомы и сосудистые мальформации на коже сочетаются с очаговыми нарушениями пигментации кожи, опухоли иной гистоструктуры и локализации развиваются редко [43, 45]. Диагностика заболевания в этих случаях основывается на выявлении для каждого из 5 типов и субтипов *a* and *b* свойственных только им кожных элементов и сопутствующей патологии развития других органов и систем [42, 46]. Некоторые врожденные системные ангиоматозы проявляются клинически только при развитии ургентных состояний.

Примером может служить больной, который неоднократно поступал в различные стационары с диагнозами «острый гидронефроз» (удаление почки), «тромбоз вен нижних конечностей», «пищеводное кровотечение», «острое нарушение мозгового кровообращения». При обследовании выявлены структурные изменения, характерные для системного ангиоматоза: кавернозные ангиомы правой височной области, кавернозная трансформация воротной вены с наличием выраженных коллатералей, варикозное расширение и извитость вен пищевода, несостоятельность перфорантных вен нижних конечностей. Ангиомы и пигментные невусы на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей отсутствовали. Их наличие для больных с гамартоматозами является обязательным.

Первые признаки окулокутанной телеангиоэктазии — расширения капиллярной сети в виде «паучков» на коже лица, слизистой носа, рта, конъюнктиве и склере глазных яблок при синдроме Луи-Бар (Бодер–Седжвика) распознаются при осмотре ребенка уже в раннем младенческом или детском возрасте. Причиной обращений к врачу становятся задержка физического, психомоторного развития, носовые кровотечения, отчетливо выраженная предрасположен-

ность к заболеваниям верхних дыхательных путей, бронхиального дерева, легких, рано возникающие расстройства координации движений, речи и походки. При осмотре больного можно выявить очаговую гиперпигментацию кожи, поседение волос, глазодвигательные, мозжечковые, экстрапирамидные симптомы. Более значимы результаты лабораторной и лучевой диагностики. Из них заслуживают внимания снижение или отсутствие в сыворотке крови IgA, IgE, IgG, повышение уровня IgM, α -фетопротеина, инсулина, глюкозы. При КТ, УЗИ характерными для синдрома Луи-Бар маркерами являются гипоплазия лимфатических узлов, тимуса, селезенки, яичников, опухоли различной локализации. Развитие лейкозов и злокачественных опухолей у этих больных связывают с поражением лимфоретикулярной системы, иммунодефицитом, хромосомной нестабильностью, мутациями гена *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutant*), кодирующего протеинкиназу (локализован на длинном плече 11-й хромосомы в сегменте 11q22-23) [47, 48]. Онкогенный потенциал мутаций *ATM* высок не только у больных, но и у их родственников — гетерозиготных носителей. У тех и других прижизненно или на аутопсии диагностируются лимфогранулематоз, лимфомы, рак кожи, слюнных желез, легких, молочных желез, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, яичников [8]. Причиной смерти у нашей больной стала прогрессирующая хроническая дыхательная недостаточность, у её отца — рак желудка.

При энцефалотригеминальном ангиоматозе (синдроме Стерджа–Вебера), наряду с врожденными мальформациями сосудов кожи лица, мозговых оболочек и глаз, возможно обнаружение сосудистых опухолей (ангиом) на коже туловища, люмбосакральной области, слизистых оболочках носа, полости рта, верхних дыхательных путей (гортань, трахея), на поверхности или в глубоких слоях мышц губ и языка, при комплексном обследовании (в случаях развития кровотечения) или на аутопсии — в легких, печени, почках, поджелудочной железе, селезенке, кишечнике, яичниках [49]. Это подтверждают и результаты собственных наблюдений ($n = 18$). Как казуистика описывается сочетание энцефалотригеминального ангиоматоза с нейрофиброматозом, туберозным склерозом, окулодермальным меланозом Ота, гипомеланозом Ито [50–53]. Неблагоприятное течение заболевания определяется ранним возникновением у больных двигательных нарушений (гемипареза) и судорог, что является следствием лептоменингеального венозного ангиоматоза, диагностика которого наиболее эффективна при использовании методов нейровизуализации (КТ, МРТ, позитронно-эмиссионной томографии), особенно в тех случаях, когда отсутствует наиболее значимый признак заболевания — пылающий невус на лице в зоне иннервации I–II ветви тройничного нерва в виде «винного пятна». Развитие неврологической симптоматики может быть инициировано опухолью ЦНС (липомой, гамартомой,

фибриллярной или плеоморфной ксантоастроцитомой), наличие которой, даже после оперативного вмешательства, негативно отражается на качестве жизни больных [54–57].

Физическое благополучие особенно страдает при наличии выраженной асимметрии и деформаций частей тела — гемиатрофии/гемигипертрофии лица и конечностей. Такие дефекты тканей встречаются у больных с прогрессирующей атрофией Пари–Ромберга, краниофациальной фиброзной дисплазией, нейрофиброматозом, сосудистыми мальформациями (при синдроме Стерджа–Вебера, Клиппеля–Треноне, Паркс–Вебера–Рубашова) или их сочетании [58–60]. Гипертрофия разных частей тела достигает максимума при синдроме Протея. Помимо кожных пигментных невусов, ангиом, фибром и липом, возможно развитие первичных опухолей ЦНС [61, 62], внутренних органов [8, 63, 64], соединительной и костной ткани [65–67]. Вероятность их обнаружения высока также при других гамартматозах, в частности, при пигментоваскулярных факоматозах, синдроме множественных гамартматом Коудена, базальноклеточном невусе (синдром Горлина–Гольца), линейном невусе сальных желез, синдроме Блоха–Сульцбергера (недержании пигмента), врожденном ангиохондроматозе (синдром Маффуччи), липоматозе (синдром Баннаяна–Райли–Рувалькабы), множественной эндокринной неоплазии Па и Пб типов [8, 45]. При диагностике болезни Пари–Ромберга необходимо наличие кардинальных признаков: гемиатрофии тканей лица, верхних и нижних конечностей. Для больных с синдромом Клиппеля–Треноне–Рубашова типичны увеличение длины и объема конечности, локальное расширение подкожных вен, присутствие на коже ангиом и гипопигментированных невусов.

Отличительной особенностью больных с ангиоматозом Гиппеля–Линдау является полисистемность пороков развития, их экстра- и интраневральная локализация, высокий риск неопластической трансформации в связи с вовлечением гена-супрессора опухолей, расположенного на коротком плече хромосомы 3p25-p26 [68]. Больные попадают на прием к врачу в связи с развитием глазных или неврологических симптомов. Первые обусловлены развитием гемангиобластомы сетчатки, вторые — гемангиобластомы мозжечка или спинного мозга. Крайне редко опухоль располагается супратенториально. Осмотр внешних покровов не способствует определению нозологии заболевания (гемангиомы кожи относятся к редким находкам), большую значимость имеют анамнестические данные, т.к. ангиоматоз Гиппеля–Линдау отличается высокой (до 90%) пенетрантностью фенотипического проявления [69]. При аутопсии, помимо опухолей ЦНС, нередко выявляются новообразования другой локализации [70, 71].

Наиболее высокий потенциал развития злокачественных образований — при болезни Рокитанского

(нейрокожном меланозе). К облигатным признакам этого заболевания относятся обширный врожденный меланоцитарный невус краниоторакальной, торокопоясничной локализации и поражение структур центральной нервной системы. В большинстве своем, независимо от расы и пола, диагностируются спорадические случаи. Заболевание выявляется при рождении ребенка, относится к порокам развития нейроэктодермальных структур. Кожа головы, туловища, конечностей больных покрыта бугристыми, возвышающимися над поверхностью кожи темно-коричневыми, синевато-черного цвета пятнистыми элементами (гамартомы сложного строения) с наличием очагов гипопигментации, гиперкератоза, оволосения. Они имеют неправильные очертания, полисегментарное расположение по типу «жилета», «купальника», «плавок». В патологический процесс вовлекаются все слои кожи, волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, кровеносные и лимфатические сосуды, подкожная клетчатка, иногда мышцы и кости [9, 72].

При меланобластозе ЦНС патологический процесс развивается в мягких мозговых оболочках, мозжечке, на основании головного мозга, вентральной поверхности моста, перимедулярно, в верхнешейных и грудных сегментах спинного мозга. Методы нейровизуализации в отдельных случаях позволяют выявлять оболочечные меланцитомы, лептоменингеальный и паренхиматозный меланоз при отсутствии у больных кожных проявлений. Выраженность неврологической симптоматики и исход заболевания определяются степенью злокачественности [73, 74]. Меланомы (одиночные и множественные) локализуются не только в оболочках, но и в паренхиме головного мозга [75]. Возможно распространение метастазов по ликворным путям, гематогенно за пределы нервной системы (в кости черепа, орбиту, мышцы, внутренние органы — легкие) [76]. Солитарные метастазы меланомы мозговых оболочек не всегда накапливают контрастирующее вещество, локализуются в мозжечке и полушариях головного мозга, преимущественно кзади от латеральной борозды. Часть метастазов по эпидуральным венозным сплетениям и ликворным путям распространяется вдоль спинного мозга. После обнаружения метастазов продолжительность жизни больных не превышает нескольких месяцев. К злокачественным опухолям внечерепной локализации относятся липосаркомы и рабдомиосаркомы. Оба типа опухолей отличаются мультицентрическим ростом, склонны к ранней гематогенной диссеминации, при расположении в области головы, шеи у детей до 15 лет могут метастазировать в головной мозг [77].

Знание клинических проявлений различных пороков развития кожи, сосудов, нервной системы, ассоциированных с опухолевым ростом в клетках и тканях, практически значимо. Ранняя диагностика, использование современных технологий консервативного и хирургического лечения позволяют достичь прогнози-

руемого результата, предотвратить развитие тяжелых осложнений, существенно улучшить качество жизни больных с этой патологией.

Заключение

1. Больные с множественными пороками развития кожи, сосудов, нервной системы нуждаются в диспансерном наблюдении и ежегодном комплексном углубленном исследовании органов грудной клетки, брюшной полости и ЦНС.

2. Прогнозируемый риск развития и прогрессирования различных новообразований наиболее высок при нейрофиброматозе I и II типов, туберозном склерозе, нейрокожном меланозе, множественной эндокринной неоплазии, ангиоматозах Гиппеля–Линдау и Луи-Бара.

3. Благоприятное доброкачественное и стабильное течение, низкий злокачественный потенциал — отличительные признаки пигментоваскулярных фактоматозов I–V типов.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцов И.А. *Неврология развития: Руководство для врачей*. М.: Литтера; 2008.
- Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. *Генетика человека и гены предрасположенности: Введение в предиктивную медицину*. СПб.: Интермедика; 2000.
- Барашнев Ю.И., Бахарев В.А. *Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета*. М.: Триада-Х; 2010.
- Заридзе Д.Г. *Канцерогенез*. М.: Медицина; 2004.
- Dağrah R., Quaghebeur G. Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clin. Radiol.* 2000; 55(2): 82-98. <https://doi.org/10.1053/crad.1999.0328>
- Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. *Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас*. М.: Наука; 2004.
- Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология. Практическое руководство*. М.: Медицина для всех; 2005.
- Джонс К.Л. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смуту. Атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 2011.
- Ламоткин И.А. *Клиническая дерматоонкология. Атлас*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2013.
- Albers A.C., Gutmann D.H. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9(4): 535-9. <https://doi.org/10.1586/ern.09.4>
- Graf N. Glioblastoma in children with NF1: the need for basic research. *Pediatr. Blood Cancer.* 2010; 54(7): 870-1. <https://doi.org/10.1002/pbc.22487>
- Hekmatnia A., Ghazavi A., Marashi Shooshtari M.J., Hekmatnia F., Basiratnia R. Imaging review of neurofibromatosis: helpful aspects for early detection. *Iran J. Radiol.* 2011; 8(2): 63-74.
- Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S.I. Neurofibromatosis type 1 (NF1) associated with tumor of the corpus callosum. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(12): 2177-80. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1903-9>
- Rasmussen S.A., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151(1): 33-40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010118>
- Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 508-15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70033-6)
- Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии*. М.: Видар; 1997.
- Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. *Нейрорентгенология детского возраста*. М.: Антидор; 2001.
- Guillermo J.S., Créange A., Kalifa C., Grill J., Rodriguez D., Doz F., et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain.* 2003; 126(Pt. 1): 152-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awg016>
- Tongsgard J.H. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13(1): 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.01.005>
- Гринберг М.С. *Нейрохирургия*. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
- Rosenfeld A., Listernick R., Charrow J., Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv. Syst.* 2010; 26(5): 663-7. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1024-2>
- Gokce G., Ceylan O.M., Mutlu F.M., Altinsoy H.I. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2014; 156(6): 1103. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2069-x>
- Varan A., Şen H., Aydın B., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clin. Genet.* 2016; 89(3): 341-5. <https://doi.org/10.1111/cgge.12625>
- Cuccia V., Zucaro G., Sosa F., Monges J., Lubienicki F., Taratuto A.L. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv. Syst.* 2003; 19(4): 232-43. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0700-2>
- Kassiri J., Snyder T.J., Bhargava R., Wheatley B.M., Sinclair D.B. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 2011; 44(5): 328-32. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.001>
- Mukhin K.Yu., Kholin A.A., Mironov M.B., Petrukhin A.S., Holthausen H. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. Paris: John Libbey Eurotext; 2014.
- Дорофеева М.Ю., ред. *Туберозный склероз*. М.: Практическая медицина; 2012.
- Aslan E., Sap F., Sert A., Odabas D. Tuberous sclerosis and cardiac tumors: new electrocardiographic finding in an infant. *Tex. Heart Inst. J.* 2014; 41(5): 530-2. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3571>
- Mei M., Rosen L.E., Reddy V., Cimaluk D.J., Gattuso P. Concurrent angiomyolipomas and renal cell neoplasms in patients without tuberous sclerosis: a retrospective study. *Int. J. Surg. Pathol.* 2015; 23(4): 265-70. <https://doi.org/10.1177/1066896915569914>
- Grajkowska W., Kotulska K., Jurkiewicz E., Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathol.* 2010; 48(3): 139-49.
- Jung T.Y., Kim Y.H., Jung S., Baek H.J., Lee K.H. The clinical characteristics of subependymal giant cell astrocytoma: five cases. *Brain Tumor Res. Treat.* 2015; 3(1): 44-7. <https://doi.org/10.14791/btrt.2015.3.1.44>
- Kim J.K., Park S.Y., Shon J.H., Cho K.S. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology.* 2004; 230(3): 677-84. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030003>
- Leung A.K., Robson W.L. Tuberous sclerosis complex: a review. *J. Pediatr. Health Care.* 2007; 21(2): 108-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.05.004>
- Goh S., Butler W., Thiele E.A. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2004; 63(8): 1457-61. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142039.14522.1a>
- Adriaansen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Stijnen T., Duyndam D.A., Zonnenberg B.A., Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16(6): 691-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02567.x>
- Reyes D., Prayson R. Glioblastoma in the setting of tuberous sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 2015; 22(5): 907-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.12.001>
- Maria B.L., Deidrick K.M., Roach E.S., Gutmann D.H. Tuberous sclerosis complex: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J. Child Neurol.* 2004; 19(9): 632-42. <https://doi.org/10.1177/08830738040190090201>
- Jozwiak J., Jozwiak S., Oldak M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med. Res. Rev.* 2006; 26(2): 160-80. <https://doi.org/10.1002/med.20049>

39. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R., Iwing J.M., Chuck G., Leonard J.M., et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(2): 140-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
40. Zitterbart K. Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex — pharmacological treatment using mTOR inhibitors. *Klin. Onkol.* 2014; 27(6): 401-5. <https://doi.org/10.14735/amko2014401> (in Czech)
41. Trelinska J., Dachowska I., Kotulska K., Baranska D., Fendler W., Jozwiak S., et al. Factors affecting response to everolimus therapy for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2015; 62(4): 616-21. <https://doi.org/10.1002/pbc.25368>
42. Seckin D., Yucelten D., Aytug A., Demirkesen C. Phacomatosis pigmentovascularis type IIIb. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46(9): 960-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03121.x>
43. Fernández-Guarino M., Boixeda P., de Las Heras E., Aboin S., Garcia-Millán C., Olasolo P.J. Phacomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(1): 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.012>
44. Smith J.R., Moore M.M., Stetson C.L. JAAD grand rounds quiz. Red, purple, and brown skin lesions in a 2-month-old boy. Phacomatosis pigmentovascularis type V. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): 341-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.008>
45. Ünlü E., Şahin T.A. Neonatal case of Phacomatosis pigmentovascularis Type IIa. *Balkan Med. J.* 2015; 32(1): 129-30. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15448>
46. Jun H.J., Kim S.M., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Phacomatosis Pigmentovascularis type Vb in a three-year old boy. *Ann. Dermatol.* 2015; 27(3): 353-4. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.3.353>
47. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *Somatic Genome Variations*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2012.
48. Andrs M., Korabecny J., Nepovimova E., Jun D., Hodny Z., Moravcova S., et al. The development of ataxia telangiectasia mutated kinase inhibitors. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014; 14(10): 805-11.
49. Wong H.S., Abdul Rahman R., Choo S.Y., Yahya N. Sturge-Weber-Syndrome with extreme ocular manifestation and rare association of upper airway angioma with anticipated difficult airway. *Med. J. Malaysia.* 2012; 67(4): 435-7.
50. Recupero S.M., Abdolrahimzadeh S., De Dominicis M., Mollo R. Sturge-Weber syndrome associated with naevus of Ota. *Eye (Lond).* 1998; 12(Pt. 2): 212-3. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.50>
51. Değerliyurt A., Kantar A., Ceylaner S., Aysun S. Hypomelanosis of Ito and Sturge-Weber syndrome without facial nevus: an association or a new syndrome? *Pediatr. Neurol.* 2009; 40(5): 395-7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.017>
52. Irimia A., Preda M., Ciuca C.A., Gavrilă C.D. Sturge Weber syndrome in association with oculo-dermal melanosis. *Oftalmologia.* 2007; 51(3): 45-9. (in Romanian)
53. Rodríguez-Bujaldón A.L., Vázquez-Bayo C., Jiménez-Puya R.J., Moreno-Giménez J.C. Sturge-Weber syndrome and type 1 neurofibromatosis: a chance association? *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99(4): 313-4. (in Spanish)
54. Mahmood A., Dujovny M., Chason J.L., Zamorano L.J. Sturge-Weber-Dimitri disease? In association with an astrocytoma. *Acta Neurochir. (Wien).* 1991; 110(1-2): 87-9. <https://doi.org/10.1007/BF01402053>
55. Kilickesmez O., Sanal H.T., Haholu A., Kocamaz E. Coexistence of pleomorphic xanthoastrocytoma with Sturge-Weber syndrome: MRI features. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(9): 910-3. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-1480-0>
56. Curatolo P. MRI appearance of Sturge-Weber syndrome in tuberous sclerosis complex: is the neural crest the culprit? *J. Child Neurol.* 2009; 24(3): 263-6. <https://doi.org/10.1177/0883073808324220>
57. Morana G., Mancardi M.M., Baglietto M.G., Rossi A. Focal leptomeningeal enhancement and corticopial calcifications underlying a parietal convexity lipoma: a rare association of findings in 2 pediatric epileptic patients. *J. Child Neurol.* 2011; 26(5): 634-7. <https://doi.org/10.1177/0883073810387665>
58. Overdiek A., Feifel H., Schaper J., Mayatepek E., Rosenbaum T. Diagnostic delay of NF1 in hemifacial hypertrophy due to plexiform neurofibromas. *Brain Dev.* 2006; 28(5): 275-80. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.10.001>
59. Ricalde P., Magliocca K.R., Lee J.S. Craniofacial fibrous dysplasia. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2012; 24(3): 427-41. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.05.004>
60. Sen S., Bala S., Halder C., Ahar R., Gangopadhyay A. Phacomatosis pigmentovascularis presenting with sturge-weber syndrome and klippel-trenaunay syndrome. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60(1): 77-9. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.147801>
61. Trumpy I.G., Haakonsen M., Maehlen J., Lyberg T. Progressive facial hemiatrophy associated with an astrocytoma in the cerebellopontine region. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2001; 59(6): 684-7. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.23404>
62. Bergler-Czop B., Lis-Swiety A., Brzezińska-Wcisło L. Scleroderma linearis: hemiatrophia faciei progressiva (Parry-Romberg syndrome) without any changes in CNS and linear scleroderma “en coup de sabre” with CNS tumor. *BMC Neurol.* 2009; 9: 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-39>
63. Geormăneanu M., Iagăru N., Popescu-Micloşanu S., Bădulescu M. Congenital hemihypertrophy. Tendency to association with other abnormalities and/or tumors. *Morphol. Embryol. (Bucur).* 1983; 29(1): 39-45.
64. Khan G.A., Melman A., Bank N. Renal involvement in neurocutaneous syndromes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 5(7): 1411-7.
65. Sigillo R., Rivera H., Nikitakis N.G., Sauk J.J. Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatr. Dent.* 2002; 24(6): 575-80.
66. Hunt J.A., Hobar P.C. Common craniofacial anomalies: conditions of craniofacial atrophy/hypoplasia and neoplasia. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111(4): 1497-510. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000049646.25757.BE>
67. Лумента Х.Б., Ди Россо К., Хаасе Й., Моэй Я.Я.А. *Нейрохирургия. Европейское руководство: в 2 томах. Том 2.* Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.
68. Айкарди Ж. и др. *Заболевания нервной системы у детей: в 2-х томах. Том 2.* Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.
69. Aicardi J., ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. London: Mac Keith Press; 2009.
70. Weisbrod A.B., Kitano M., Thomas F., Williams D., Gulati N., Gesuwan K., et al. Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218(2): 213-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.025>
71. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. *Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник.* Пер. с англ. М.: Практика; 2007: 361-5.
72. Wolff K., Johnson R.A., Suurmond D. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: McGraw-Hill; 2005.
73. Белопасов В.В., Ткачева Н.В., Сопрунова И.В., Цононава Ж.М., Ажжамалов С.И. Болезнь Рокитанского (нейрокожный меланоз). *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2012; (2-3): 36-43.
74. Корниенко В.Н., Серков С.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г., Эриксен М.Р. Нейрокожный меланоз в сочетании с интракраниальной беспигментной меланомой: (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2003; (3): 27-33.
75. Kornienko V.N., Serkov S.V., Pronin I.N., Korshunov A.G., Erikson M.R. Neurocutaneous melanosis and anaplastic melanoma of the brain (case report). *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2003; (3): 27-33. (in Russian)
76. Rao G.R., Durga Prasad B.K., Amareswar A., Vijaya K.T. Large congenital melanocytic nevus with metastatic melanoma with a probable primary in the lung. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(1): 51-4. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74980>
77. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Седых С.А., Волченко Н.Н., Шаталов А.М., Епифанова С.В. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011; (1): 36-42.

REFERENCES

1. Skvortsov I.A. *Neurology of Development: A Guide for Physicians [Nevrologiya razvitiya: Rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: Littera; 2008. (in Russian)
2. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. *Human Genetics and Predisposition Genes (An Introduction to Predictive Medicine) [Genetika cheloveka i geny predispozitsionnosti: Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu]*. St. Petersburg: Intermedika; 2000. (in Russian)
3. Barashnev Yu.I., Bakharev V.A. *Embryophetopathy. Diagnostics and Prevention of Anomalies of the Central Nervous System and Skeleton [Embriofetopatii. Diagnostika i profilaktika anomalii tsentral'noy nervnoy sistemy i skeleta]*. Moscow: Triada-Kh; 2010. (in Russian)
4. Zaridze D.G. *Carcinogenesis [Kantserogenez]*. Moscow: Meditsina; 2004. (in Russian)
5. Darrah R., Quaghebeur G. Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clin. Radiol.* 2000; 55(2): 82-98. <https://doi.org/10.1053/crad.1999.0328>
6. Mordovtsev V.N., Mordovtseva V.V., Mordovtseva V.V. *Hereditary Diseases and Skin Defects. Atlas [Nasledstvennye bolezni i poroki razvitiya kozhi: Atlas]*. Moscow: Nauka; 2004. (in Russian)
7. Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatooncology. A Practical Guide [Dermatoonkologiya. Prakticheskoe rukovodstvo]*. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2005. (in Russian)
8. Jones K.L. *Recognizable Patterns of Human Malformation: Genetic, Embryologic and Clinical Aspects*. Philadelphia: Saunders; 1982.
9. Lamotkin I.A. *Clinical Dermato-Oncology. Atlas [Klinicheskaya dermatoonkologiya. Atlas]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2013. (in Russian)
10. Albers A.C., Gutmann D.H. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9(4): 535-9. <https://doi.org/10.1586/ern.09.4>
11. Graf N. Glioblastoma in children with NF1: the need for basic research. *Pediatr. Blood Cancer.* 2010; 54(7): 870-1. <https://doi.org/10.1002/pbc.22487>
12. Hekmatnia A., Ghazavi A., Marashi Shoostari M.J., Hekmatnia F., Basiratnia R. Imaging review of neurofibromatosis: helpful aspects for early detection. *Iran J. Radiol.* 2011; 8(2): 63-74.
13. Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S.I. Neurofibromatosis type 1 (NF1) associated with tumor of the corpus callosum. *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28(12): 2177-80. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1903-9>
14. Rasmussen S.A., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151(1): 33-40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010118>
15. Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 508-15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70033-6)
16. Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N. *Magnetic Resonance Imaging in Neurosurgery [Magnitno-rezonansnaya tomografiya v neyrokhirurgii]*. Moscow: Vidar; 1997. (in Russian)
17. Konovalov A.N., Kornienko V.N., Ozerova V.I., Pronin I.N. *Pediatric Neuroradiology [Neyrorentgenologiya detskogo vozrasta]*. Moscow: Antidor; 2001. (in Russian)
18. Guillamo J.S., Créange A., Kalifa C., Grill J., Rodriguez D., Doz F., et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain.* 2003; 126(Pt. 1): 152-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awg016>
19. Tongsgard J.H. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13(1): 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2006.01.005>
20. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme Medical Publishers; 2001.
21. Rosenfeld A., Listerick R., Charrow J., Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv. Syst.* 2010; 26(5): 663-7. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1024-2>
22. Gokce G., Ceylan O.M., Mutlu F.M., Altinsoy H.I. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2014; 156(6): 1103. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2069-x>
23. Varan A., Şen H., Aydın B., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clin. Genet.* 2016; 89(3): 341-5. <https://doi.org/10.1111/cge.12625>
24. Cuccia V., Zucaro G., Sosa F., Monges J., Lubieniek F., Taratuto A.L. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv. Syst.* 2003; 19(4): 232-43. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0700-2>
25. Kassiri J., Snyder T.J., Bhargava R., Wheatley B.M., Sinclair D.B. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 2011; 44(5): 328-32. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.001>
26. Mukhin K.Yu., Kholin A.A., Mironov M.B., Petrukhin A.S., Hothausen H. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. Paris: John Libbey Eurotext; 2014.
27. Dorofeeva M.Yu., ed. *Tuberous Sclerosis [Tuberoznyy skleroz]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. (in Russian)
28. Aslan E., Sap F., Sert A., Odabas D. Tuberous sclerosis and cardiac tumors: new electrocardiographic finding in an infant. *Tex. Heart Inst. J.* 2014; 41(5): 530-2. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3571>
29. Mei M., Rosen L.E., Reddy V., Cimaluk D.J., Gattuso P. Concurrent angiomyolipomas and renal cell neoplasms in patients without tuberous sclerosis: a retrospective study. *Int. J. Surg. Pathol.* 2015; 23(4): 265-70. <https://doi.org/10.1177/1066896915569914>
30. Grajkowska W., Kotulska K., Jurkiewicz E., Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathol.* 2010; 48(3): 139-49.
31. Jung T.Y., Kim Y.H., Jung S., Baek H.J., Lee K.H. The clinical characteristics of subependymal giant cell astrocytoma: five cases. *Brain Tumor Res. Treat.* 2015; 3(1): 44-7. <https://doi.org/10.14791/btr.2015.3.1.44>
32. Kim J.K., Park S.Y., Shon J.H., Cho K.S. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology.* 2004; 230(3): 677-84. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030003>
33. Leung A.K., Robson W.L. Tuberous sclerosis complex: a review. *J. Pediatr. Health Care.* 2007; 21(2): 108-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.05.004>
34. Goh S., Butler W., Thiele E.A. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2004; 63(8): 1457-61. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142039.14522.1a>
35. Adriaensens M.E., Schaefer-Prokop C.M., Stijnen T., Duyndam D.A., Zonnenberg B.A., Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16(6): 691-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02567.x>
36. Reyes D., Prayson R. Glioblastoma in the setting of tuberous sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 2015; 22(5): 907-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.12.001>
37. Maria B.L., Deidrick K.M., Roach E.S., Gutmann D.H. Tuberous sclerosis complex: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J. Child Neurol.* 2004; 19(9): 632-42. <https://doi.org/10.1177/08830738040190090201>
38. Jozwiak J., Jozwiak S., Oldak M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med. Res. Rev.* 2006; 26(2): 160-80. <https://doi.org/10.1002/med.20049>
39. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R., Iwing J.M., Chuck G., Leonard J.M., et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(2): 140-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
40. Zitterbart K. Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex – pharmacological treatment using mTOR inhibitors. *Klin. Onkol.* 2014; 27(6): 401-5. <https://doi.org/10.14735/amko2014401> (in Czech)
41. Trelinska J., Dachowska I., Kotulska K., Baranska D., Fendler W., Jozwiak S., et al. Factors affecting response to everolimus therapy for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2015; 62(4): 616-21. <https://doi.org/10.1002/pbc.25368>
42. Seckin D., Yucelten D., Aytug A., Demirkesen C. Phacomatosis pigmentovascularis type IIb. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46(9): 960-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03121.x>
43. Fernández-Guarino M., Boixeda P., de Las Heras E., Aboin S.,

- García-Millán C., Olasolo P.J. Phacomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(1): 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.012>
44. Smith J.R., Moore M.M., Stetson C.L. JAAD grand rounds quiz. Red, purple, and brown skin lesions in a 2-month-old boy. Phacomatosis pigmentovascularis type V. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): 341–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.008>
45. Ünlü E., Şahin T.A. Neonatal case of Phacomatosis pigmentovascularis Type IIa. *Balkan Med. J.* 2015; 32(1): 129–30. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15448>
46. Jun H.J., Kim S.M., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Phacomatosis Pigmentovascularis type Vb in a three-year old boy. *Ann. Dermatol.* 2015; 27(3): 353–4. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.3.353>
47. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *Somatic Genome Variations*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2012.
48. Andrs M., Korabecny J., Nepovimova E., Jun D., Hodny Z., Moravcova S., et al. The development of ataxia telangiectasia mutated kinase inhibitors. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014; 14(10): 805–11.
49. Wong H.S., Abdul Rahman R., Choo S.Y., Yahya N. Sturge-Weber-Syndrome with extreme ocular manifestation and rare association of upper airway angioma with anticipated difficult airway. *Med. J. Malaysia.* 2012; 67(4): 435–7.
50. Recupero S.M., Abdolrahimzadeh S., De Dominicis M., Mollo R. Sturge-Weber syndrome associated with naevus of Ota. *Eye (Lond)*. 1998; 12(Pt. 2): 212–3. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.50>
51. Değerliyurt A., Kantar A., Ceylaner S., Aysun S. Hypomelanosis of Ito and Sturge-Weber syndrome without facial nevus: an association or a new syndrome? *Pediatr. Neurol.* 2009; 40(5): 395–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.017>
52. Irimia A., Preda M., Ciuca C.A., Gavrilă C.D. Sturge Weber syndrome in association with oculo-dermal melanosis. *Oftalmologia.* 2007; 51(3): 45–9. (in Romanian)
53. Rodríguez-Bujaldón A.L., Vázquez-Bayo C., Jiménez-Puya R.J., Moreno-Giménez J.C. Sturge-Weber syndrome and type I neurofibromatosis: a chance association? *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99(4): 313–4. (in Spanish)
54. Mahmood A., Dujovny M., Chason J.L., Zamorano L.J. Sturge-Weber-Dimitri disease? In association with an astrocytoma. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1991; 110(1–2): 87–9. <https://doi.org/10.1007/BF01402053>
55. Kilickesmez O., Sanal H.T., Haholu A., Kocamaz E. Coexistence of pleomorphic xanthoastrocytoma with Sturge-Weber syndrome: MRI features. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(9): 910–3. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-1480-0>
56. Curatolo P. MRI appearance of Sturge-Weber syndrome in tuberous sclerosis complex: is the neural crest the culprit? *J. Child Neurol.* 2009; 24(3): 263–6. <https://doi.org/10.1177/0883073808324220>
57. Morana G., Mancardi M.M., Baglietto M.G., Rossi A. Focal leptomeningeal enhancement and corticopial calcifications underlying a parietal convexity lipoma: a rare association of findings in 2 pediatric epileptic patients. *J. Child Neurol.* 2011; 26(5): 634–7. <https://doi.org/10.1177/0883073810387665>
58. Overdiek A., Feifel H., Schaper J., Mayatepek E., Rosenbaum T. Diagnostic delay of NF1 in hemifacial hypertrophy due to plexiform neurofibromas. *Brain Dev.* 2006; 28(5): 275–80. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.10.001>
59. Ricalde P., Magliocca K.R., Lee J.S. Craniofacial fibrous dysplasia. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2012; 24(3): 427–41. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.05.004>
60. Sen S., Bala S., Halder C., Ahar R., Gangopadhyay A. Phacomatosis pigmentovascularis presenting with sturge-weber syndrome and klippel-trenaunay syndrome. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60(1): 77–9. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.147801>
61. Trumpy I.G., Haakonsen M., Maehlen J., Lyberg T. Progressive facial hemiatrophy associated with an astrocytoma in the cerebellopontine region. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2001; 59(6): 684–7. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.23404>
62. Bergler-Czop B., Lis-Swiety A., Brzezińska-Wcisło L. Scleroderma linearis: hemiatrophia faciei progressiva (Parry-Romberg syndrome) without any changes in CNS and linear scleroderma "en coup de sabre" with CNS tumor. *BMC Neurol.* 2009; 9: 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-39>
63. Geormăneanu M., Iagăru N., Popescu-Micloşanu S., Bădulescu M. Congenital hemihypertrophy. Tendency to association with other abnormalities and/or tumors. *Morphol. Embryol. (Bucur)*. 1983; 29(1): 39–45.
64. Khan G.A., Melman A., Bank N. Renal involvement in neurocutaneous syndromes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 5(7): 1411–7.
65. Sigillo R., Rivera H., Nikitakis N.G., Sauk J.J. Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatr. Dent.* 2002; 24(6): 575–80.
66. Hunt J.A., Hobar P.C. Common craniofacial anomalies: conditions of craniofacial atrophy/hypoplasia and neoplasia. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111(4): 1497–510. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000049646.25757.BE>
67. Al-Aizari N.A., Azzeghaiby S.N., Al-Shamiri H.M., Darwish S., Tarakji B. Oral manifestations of Parry-Romberg syndrome: A review of literature. *Avicenna J. Med.* 2015; 5(2): 25–8. <https://doi.org/10.4103/2231-0770.154193>
68. Lumenta C.B., Di Rocco C., Haase J., Mooij J.J.A., eds. *Neurosurgery. European Manual of Medicine*. Wien–New York: Springer; 2010.
69. Aicardi J., ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. London: Mac Keith Press; 2009.
70. Weisbrod A.B., Kitano M., Thomas F., Williams D., Gulati N., Gesuwan K., et al. Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218(2): 163–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.025>
71. Cassol C., Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139(2): 263–8. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0520-RS>
72. Wolff K., Johnson R.A., Suurmond D. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: McGraw-Hill; 2005.
73. Burrstein F., Seier H., Hudgins P.A., Zapiach L. Neurocutaneous melanosis. *J. Craniofac. Surg.* 2005; 16(5): 874–6. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000181050.06696.4d>
74. Belopasov V.V., Tkacheva N.V., Soprunova I.V., Tsotsanova Zh.M., Azhkamalov S.I. Rokitsansky disease (neurocutaneous melanosis). *Nevrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta.* 2012; (2–3): 36–43. (in Russian)
75. Kornienko V.N., Serkov S.V., Pronin I.N., Korshunov A.G., Eriksen M.R. Neurocutaneous melanosis and anaplastic melanoma of the brain (case report). *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2003; (3): 27–33. (in Russian)
76. Rao G.R., Durga Prasad B.K., Amareswar A., Vijaya K.T. Large congenital melanocytic nevus with metastatic melanoma with a probable primary in the lung. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(1): 51–4. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74980>
77. Teplyakov V.V., Karpenko V.Yu., Sedykh S.A., Volchenko N.N., Shatalov A.M., Epifanova S.V. Mistakes in diagnostics and treatment of soft tissue sarcomas. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; (1): 36–42. (in Russian)