

УДК 616-006.311.0-053.2-08.

## ГЕАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПО ИСТОЧНИКАМ: WWW.CLINICALKEY.COM)

Шейко Е.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

В обзоре статей по источникам: www.clinicalkey.com наиболее полно приведен обзор данных современной литературы по вопросам морфологии, диагностики и лечения гемангиом у детей раннего возраста. Отражены тенденции, направленные на достижение максимального эффекта лечения, основные достоинства и недостатки системной терапии и локального лечения с учетом вопросов хирургической коррекции, применения кортикостероидов, лазерной терапии и др.

**Ключевые слова:** гемангиома

## HEMANGIOMAS IN INFANTS (REVIEW OF THE LITERATURE: THE SOURCES: WWW.CLINICALKEY.COM)

Sheiko E.A.

Federal State Budgetary Institution»Rostov Scientific Research Institute of Oncology «Minzdrava,  
Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

In Review articles on sources: www.clinicalkey.com most complete data provides an overview of the current literature on morphology, diagnosis and treatment of hemangiomas in infants. Showing trends to achieve the maximum effect of the treatment, the main advantages and disadvantages of systemic therapy and local treatment with the issues of surgical correction, application of corticosteroids, laser therapy and others.

**Keywords:** hemangioma

Под термином «гемангиома» подразумевается группа сосудистых новообразований: доброкачественных опухолей состоящих из сосудистой ткани, сосудистые родимые пятна и пороки развития сосудов. (6). Сосудистые аномалии представлены более широким клиническим спектром образований – от малых нарушений окраски кожи до значительных по протяженности и объему образований, которые могут поражать конечности и внутренние органы, вызывая развитие жизнеугрожающих состояний (8).

Гемангиома новорожденных является наиболее частой опухолью этого периода. По сведениям части авторов, она встречается в 1,1–2,6% случаев по другим данным – в 4–10% (1, 10, 13, 28). У девочек гемангиомы встречаются в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков.(9). Обычно гемангиомы обнаруживаются сразу же после рождения и значительно реже – в течение первых двух-трех месяцев жизни. Если у ребенка уже есть одна гемангиома, то в течение первых шести месяцев жизни у 75% таких детей возможно появление еще гемангиом, на других участках тела. Последнее время возросло число детей с множественными гемангиомами (13, 15).

Гемангиомы являются доброкачественными сосудистыми аномалиями и представляют собой опухоли, исходящие из гиперплазированного эндотелия, при этом не

менее 10% гемангиом носят деструктивный характер (2, 4, 7, 18).

Некорректная номенклатура и отсутствие единой классификации ведут к неправильной интерпретации, ошибочной диагностике и неадекватному лечению сосудистых аномалий. Некоторые зарубежные авторы пользуются классификацией, предложенной Mulliken в 1996 г. и принятой Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (ISSVA). Согласно этой классификации, сосудистые аномалии делят на опухоли и мальформации по клеточным характеристикам и клиническому течению. Так, сосудистые опухоли включают в себя врожденные быстро инволютирующие и неинволютирующие гемангиомы, гемангиоэндотелиомы Капоши, ангиобластомы и другие редкие опухоли. К сосудистым мальформациям относятся капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации, синдром Клиппеля – Треноне, а также комбинированные мальформации (капилляро-венозные, лимфатико-венозные, капилляро-артериовенозные и др. Существует классификация, основанная на физических характеристиках, природе развития и клеточных чертах, согласно которой сосудистые аномалии подразделяют на сосудистые опухоли (гемангиому, гемангиоэндотелиому Капоши, ангиобластому), сосудистые мальформации с медленным потоком (ка-

пиллярные, венозные и лимфатические мальформации), сосудистые мальформации с быстрым потоком (артериовенозные фистулы и артериовенозные мальформации) и комбинированные сосудистые мальформации (синдром Клиппеля – Треноне, синдром Паркса – Вебера) (8, 10, 11, 29).

Большая часть современных исследований посвящено выяснению патогенеза и этиологии гемангиом (3, 12, 16, 20, 24, 27, 30).

До настоящего времени не найдено специфических генных мутаций и очевидных признаков наследственности, ответственных за возникновение гемангиом. Неизвестны триггеры ангиогенеза.

Переход от пролиферации к инволюции регулируется факторами, влияющими на ангиогенез и коллагенообразование, что непосредственно приводит к морфологическим изменениям опухолевой ткани. Из них изучены: сосудистый фактор эндотелиального роста А, фибробластный фактор роста, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, матриксная металлопротеиназа-1, интерлейкин-6, моноцитарный хемоактивный протеин-1, коллагеназа IV типа, мерозин, специфическая для эндотелия гемангиом эритроцитарная глюкозотрансфераза-1, факторы зрелости эндотелия CD31 и фактор Виллебранда (2, 18, 23).

Ангиогенные молекулы воздействуют на эндотелиальные клетки и перicyты, инициируя формирование капиллярной сети. Предположительно возникновение гемангиомы может быть как результатом локального уменьшения ингибиторов ангиогенеза, так и следствием увеличения продукции стимулирующих факторов (30).

По одной из гипотез, основной механизм апоптоза у гемангиом – утрата стимулирующего действия двух главных проангиогенных факторов: фактора роста фибробластов (bFGF) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) (20, 22, 24).

Гистологическое строение быстро пролиферирующей гемангиомы у детей первого года жизни характеризуется скоплением кровеносных сосудов, стенки которых выстланы быстро делящимися набухшими эндотелиальными клетками, у таких опухолей можно определить наличие или отсутствие полостей. Также заметно выражена многопластинчатость базальной мембраны. По мере инволюции гемангиомы отмечается уплощение эндотелиальных клеток, расширение сосудистых просветов, разрастание соединительной волокнистой ткани, предающей гемангиоме дольчатую структуру. После полной инволюции на месте гемангиомы можно обнаружить некоторое число питающих сосудов, капил-

лярного типа и несколько дренирующих вен, высланных уплощенным эндотелием, лежащих в строме из рыхлой волокнистой соединительной ткани, включающей жировые клетки, коллагеновые и ретикулярные волокна. Помимо эндотелиальных клеток в строении пролиферирующей гемангиомы у детей первого года жизни могут присутствовать перicyты, фибробласты, интерстициальные и тучные клетки. Два литературных источника указывают, на присутствие большого количества тучных клеток на стадии активного роста гемангиомы, однако в других работах отмечается возрастание числа тучных клеток преимущественно на стадии инволюции новообразования (6, 7, 10).

Иммуногистохимические исследования пролиферирующей гемангиомы у детей первого года жизни подтверждают их сосудистое происхождение. На всех стадиях развития эндотелиальные клетки экспрессируют антигенный маркер CD31, фактор фон Виллебранда и урокиназу. На фазе пролиферации гемангиомы у активно пролиферирующих эритроцитов о быстрой скорости перерождения клеток. Клетки экспрессируют также 1V фактор коллаген образования стroma о быстрой скорости перерождения клеток. Клетки экспрессируют также 1V фактор коллаген образования и металлопротеинкиназу. Преимущественно в эндотелиальных клетках у активно растущих гемангиомах определяется сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в то время как основной фактор роста фибробластов может определяться как на стадии роста, так и на стадии инволюции опухоли. Пролiferирующие эндотелиальные клетки также окрашиваются на присутствие E-селектина, у пролиферирующей гемангиомы детей первого года жизни в гладкомышечных и клетках и макрофагах экспрессируется моноцитарный хемоаттрактант протеин-1. На стадии инволюции гемангиомы преимущественно определяется тканевый ингибитор металлопротеиназы, известный ингибитор ангиогенеза. GLUT1 – переносчик глюкозы обычно определяемый в эндотелии капилляров сосудистых барьеров мозга, сетчатки, плаценты, эндоневрия, но не характерный для нормальной кожи, недавно был назван как специфический маркер пролиферирующей гемангиомы у детей первого года жизни на всех этапах ее развития. Этот фермент определяется строго в эндотелии сосудов при пролиферирующей форме гемангиомы детей первого года жизни и не определяется при других пороках сосудов, таких как врожденный порок развития сосудов, пио-

генная гранулема, грануляции и некоторых видах гемангиоэндотелиомы. При пролиферирующей гемангиоме у детей первого года жизни отмечается стойкая иммунореактивность по отношению к плацентарно ассоциированным сосудистым антигенам FcγRII, мерозину и LeY. Эти, разделяемые всеми взгляды на сосудистый фенотип, позволили поразмыслить о том, что пролиферирующей гемангиомы у детей первого года жизни возможно образуются либо от пораженных ангиобластов, которые имеют отличия от плацентарного фенотипа или от эмболизированных плацентарных клеток, эти интригующие идеи привели к увеличению числа случаев изучения у зародышей проб ворсинок хориона. Однако структура что не представляет собой просто эктопическую плацентарную ткань, опухоль лишена ворсинчатой архитектоники, отсутствует также экспрессия плацентарных трофобластических маркеров (20, 22, 24).

Эти данные, наряду с уже известными сведениями о структурных нарушениях, способных приводить к возникновению пролиферирующих гемангиом на первом году жизни позволили предположить, что, по крайней мере, некоторое число пролиферирующих гемангиом на первом году жизни формируется вследствие ошибок развития плода в первый период триместра, приблизительно между 6 и 10 неделями беременности. Процесс внутриутробного развития сосудов и ангиогенез сложны и до конца не изучены, однако уже известны некоторые модуляторы этих процессов, к таким модуляторам относятся рецепторные тирозин киназы и их лиганды, получившие название ангиопоэтин (Ang) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). Изменения в этой системе, как на молекулярном, так и на хромосомном уровне, могут приводить к неконтролируемому росту кровеносных сосудов, отмечаемым при пролиферирующих гемангиомах у детей первого года жизни. В этой связи, быстрый рост опухолей в постнатальный период может быть объяснен недостаточным количеством у ребенка ангиогенных ингибиторов, полученных из плаценты или от матери (22, 27, 30, 31).

Было показано, что в опытах *in vitro* стромальные клетки, взятые от пролиферирующей гемангиомы, способны экспрессировать (VEGF), причем (VEGF) выполняет функцию как аутокринного, так и паракринного фактора роста для эндотелиальных и стромальных клеток соответственно (18).

С другой стороны в работе Йу и соавт. (30) было обнаружено существование дисрегуляции в системе Ang/ Tie. Как *in vivo*, так и *in vitro* высоко экспрессирует Tie2,

в случаях пролиферирующей гемангиомы ребенка до года. Более того, в культуре эндотелиальных клеток, взятых от пролиферирующей гемангиомы ребенка до года, отмечено низко контролируемое, увеличение миграции клеток при добавлении в культуру модуляторов Ang1 и Ang2, в сравнении с клетками культуры, которым была добавлена 5% бычья сыворотка.

Другое объяснение патогенеза пролиферирующих гемангиом детей до года можно получить путем изучения соматических мутаций гена, контролирующего процесс развития сосудов. Анализ групп сцепления генов у троих детей с наследственной формой пролиферирующей гемангиомы показал наличие группы сцепления генов 5q31-33. Гены-кандидаты на этом участке сцепления, способные контролировать рост кровеносных сосудов: рецептор-4 фактора роста фибробластов, β-рецептор тромбоцитарного фактора роста и *fms*-связанная тирозин киназа-4 (24). Дальнейшие исследования показали снижение гетерозиготности для маркеров на хромосоме 5q у случайно взятой пролиферирующей гемангиомы ребенка до года. В недавней публикации Бойз и соавт. (4) было сообщено о существовании неслучайной инактивации X хромосомы у 8 пролиферирующих гемангиом, взятых от пациентов женского пола, предполагается клональное происхождение для таких клеток. Эти сведения были подтверждены в другой научной публикации, где было сообщено о существовании моноклональности у 12 из 14 обследованных пролиферирующих гемангиомах детей до года. Во время этих исследований также были выявлены 2 мутации VEGF рецептора в двух отдельно взятых клональных пробах: одна у гена FLK1, другая у гена *fms*-связанной тирозин киназы-4.

Гемангиомы в отличие от сосудистых мальформаций, которые являются новообразованиями сосудистого дисморфогенеза и содержат нормальный эндотелий, являются разновидностью сосудистых опухолей, исходящих из гиперплазированного эндотелия.

В своем развитии гемангиомы проходят две фазы: пролиферативную и инволютивную. Проллиферативная фаза развития характеризуется прогрессивным ростом опухоли, что обусловлено наличием рыхлых, быстро делящихся эндотелиальных клеток, формирующих массу синусоидальных сосудистых каналов. Васкуляризируется образование крупными питающими артериями и дренирующими венами. Последующая спонтанная регрессия, в инволютивной фазе, связана с постепенным снижением эн-

дотелиальной активности, редукцией ангиогенеза, апоптозом эндотелиальных клеток, расширением васкулярных каналов. Опухоль принимает лобулярную архитектуру, замещаясь фиброзно-жировой стромой и мелкими капиллярами.

Постановка диагноза при наружной локализации гемангиомы обычно не является затруднительной и возможна в 90% случаев (2, 3, 5, 7, 9, 10, 22). Определенные трудности возникают при дифференцировке с другими сосудистыми опухолями и мальформациями (5, 10). В этих случаях диагностически значимыми являются лучевые исследования и определение уровня ангиогенных факторов для верификации фазы развития гемангиомы. Лучевые методы позволяют определить реологические особенности и распространенность образований.

Ультрасонография с цветным доплером позволяет дифференцировать аномалии с быстрым и медленным потоком. Однако в пролиферативной фазе гемангиома дает особый направленный и обратный сигнал, который даже опытному специалисту трудно отличить от сигнала при артериовенозных мальформациях (13).

Наиболее информативной является магнитно-резонансная томография (МРТ), с помощью которой можно определить распространенность образования и его реологические особенности. По данным МРТ, гемангиома состоит из паренхиматозной (солидной) ткани средней интенсивности на T1-взвешенном изображении и средней гиперинтенсивности на T2-взвешенном изображении. Магнитно-резонансная томография позволяет дифференцировать практически все типы сосудистых мальформаций за исключением кожных капиллярных пятен. Венозные мальформации имеют высокоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. Диагноз подтверждает наличие флеболитов (13, 15). Компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением используется реже в связи с лучевой нагрузкой. Однако этот метод позволяет точнее дифференцировать лимфатические, венозные и лимфатико-венозные мальформации. Флеболиты при этом определяются более четко, чем при МРТ. Компьютерная томография дает более точную информацию при исследовании внутрикостных сосудистых мальформаций и вторичных костных изменений. Артериография, как наиболее инвазивная методика, используется исключительно для диагностики сосудистых аномалий в сочетании с терапевтической свертывающей эмболизацией. Внутрикостная дигитальная субтракционная ангиография является относительно неинвазивным спо-

собом, позволяет отдифференцировать высокоvascularизированные образования от неактивных, но не обладает разрешающими возможностями стандартной ангиографии и артериальной дигитальной ангиографии. Ангиография дает информацию о размерах образования и питающих его сосудах, а также позволяет отдифференцировать гемангиомы от пороков развития сосудов (8, 10, 12).

Таким образом, помимо лучевых методов исследования в определении фазы развития гемангиом значимыми являются качественные и количественные показатели ангиогенных факторов.

Дифференциальная диагностика проводится между быстроинволютирующими и неинволютирующими гемангиомами, сосудистыми мальформациями и злокачественными опухолями на основании клинических, радиологических, гистопатологических и гемодинамических исследований. Быстроинволютирующие гемангиомы не растут после рождения и полностью регрессируют к 8–14 мес. Обычно они куполообразно возвышаются над поверхностью кожи. Окраска их варьирует от красной до синюшной с бледным кольцом по периферии. В отличие от типичных гемангиом могут выявляться пренатально. Неинволютирующие гемангиомы не регрессируют и могут требовать оперативного удаления. Глубоко расположенные гемангиомы, особенно при наличии внутриопухолевых кровоизлияний, следует дифференцировать с лимфатическими, лимфатико-венозными сосудистыми мальформациями. Злокачественные опухоли внешне схожи с гемангиомой новорожденных, но зачастую болезненны при пальпации, сопровождаются отеком вследствие инфильтрации окружающих вен, иногда метастазируют в лимфоузлы, легкие, кости. Характерны нарушения общего состояния ребенка, снижение массы тела, бледность, субфебрилитет, анемия, увеличение СОЭ. Гемангиоэндотелиома Капоши, которая ранее ошибочно считалась «агрессивной» гемангиомой, может выявляться тотчас после рождения или развиваться в раннем постнатальном периоде. Локализуется она на теле, плечах, бедрах, иногда ретроперитонеально. Цвет ее на поверхности обычно сиреневый, с блестящей прилегающей кожей. При росте гемангиоэндотелиома Капоши прободает кожу, подожную клетчатку, мышцы и в отличие от гемангиом может вызывать деструктивные изменения в подлежащей кости. Гемангиоэндотелиома часто ассоциирована с синдромом Казебаха – Меррита, который характеризуется тяжелой тромбоцитопенией потребления, обусловленной захва-

том тромбоцитов опухолью. Выраженная тромбоцитопения приводит к высокому риску развития гастроинтестинальных, плевропульмональных, интраперитонеальных и интракраниальных кровотечений. Смертность при этих образованиях достигает 20–30%. Обычная гемангиома никогда не приводит к развитию синдрома Казебаха – Меррита. Ангиобластома (ангиобластома Nagakawa) может быть врожденной и приобретенной. Наиболее частая ее локализация такая же, как и при гемангиоэндотелиоме Капоши, однако в отличие от последней контуры ее нечеткие, консистенция мягкая, окраска тускло-красная или сиреневая, поверхность неровная. Гистологически они различаются особенностями клеточного и лобулярного строения. В дифференциальной диагностике с фибросаркомой новорожденных, рабдомиосаркомой, глиомой полезной является МРТ. При малейшем подозрении на злокачественную природу следует выполнять биопсию. Пиогенные гранулемы редко появляются в возрасте до 6 мес. Они ассоциированы с минимальной травмой и характеризуются быстрым ростом и наличием узкого основания. Предшествующие изменения кожи обычно отсутствуют. Простые кожные гемангиомы представлены образованиями красного цвета, зачастую с бугристой поверхностью, возвышающимися над поверхностью кожи. Кавернозные гемангиомы располагаются в подкожной клетчатке, ткань их определяется как опухолевидное образование синеватого цвета. Комбинированные гемангиомы имеют кожную и подкожную части. Смешанные опухоли представлены сочетаниями с лимфомой, фибромой, липомой, кератомой и др (29).

Опухоль может иметь капсулу или расти диффузно. При надавливании отмечается уменьшение образования с последующим быстрым восстановлением прежних размеров после устранения компрессии. Локализуясь в области гортани, гемангиомы бывают причиной стридора и обструкции дыхательных путей. Объемные гемангиомы печени могут приводить к развитию вторичной сердечной недостаточности, гемангиомы лица – к некрозу тканей с косметическими дефектами век, носа, губ, ушей. Периорбитальные опухоли и поражения век способствуют нарушению зрения, развитию амблиопии. Гастроинтестинальные локализации встречаются очень редко, но могут стать причиной желудочно-кишечного кровотечения. Проявляются гемангиомы в периоде новорожденности обычно в первые две недели жизни. Предшествующие кожные симптомы выявляются у 30–40%

пациентов. Наиболее частыми локализациями служат голова и шея (11), различные участки тела (25%), конечности (15%). В 20% случаев наблюдаются множественные гемангиомы (28).

Гемангиомы характеризуются быстрым ростом в возрасте 6–8 мес. с последующим плато в возрасте 10–12 мес. Инволютивные изменения в опухоли появляются в возрасте около 1 года и могут продолжаться до 7 лет, полная регрессия наступает к 5–12 годам (5). Данные о частоте самопроизвольной регрессии противоречивы. По наблюдениям одних авторов, этот процесс возможен в 5–10% случаев, по данным других – в 15% около 70–90% гемангиом могут регрессировать самостоятельно, за исключением распространенных опухолей и опухолей критических локализаций (6, 8,10). В инволютивной фазе опухоль уменьшается в размерах, бледнеет, на ее поверхности появляются участки кожи. В дальнейшем у 50% пациентов на месте регрессировавшей гемангиомы определяется нормальная кожа. У детей, имевших объемные опухоли, может оставаться избыток кожи с желтушной окраской, а при изъязвлении – рубцы, требующие оперативной коррекции (8,28). Выделяют общие и местные осложнения. Последние отмечаются приблизительно у 5% больных и чаще представлены изъязвлениями и кровотечениями. Из системных осложнений следует отметить тромбоцитопению при синдроме Казебаха – Меррита с захватом тромбоцитов опухолью, а также гипотиреозидизм. Развитие последнего связано с инактивацией циркулирующего тиреоидного гормона 3-йодтирониндейодиназой, которая вырабатывается гемангиомой. Данное состояние самопроизвольно исчезает после инволюции опухоли, однако следует учитывать возможность этого осложнения и осуществлять контроль уровня тиреотропного гормона в крови (28).

Несмотря на многолетний повышенный интерес хирургов к вопросу лечения гемангиом, единая лечебная доктрина до сих пор не создана. Многообразие форм, локализации и распространенности диктуют необходимость постоянного поиска эффективных методов лечения. В конкретных клинических ситуациях врачи принимают весьма неоднозначные тактические решения. По-прежнему нет общепризнанного мнения в отношении оптимальных сроков и методов терапии. Разработано множество методов системного и локального воздействия на ткань гемангиомы (15). Однако, к сожалению, по данным статистики, процент низкой эффективности остается достаточно высоким. Неадекватный выбор лечения, развитие осложнений при-

водят к неудовлетворительным результатам. Основными направлениями лечения являются системное воздействие на ангиогенез и локальное воздействие на опухолевую ткань. Системная фармакологическая терапия осуществляется кортикостероидами, рекомбинантным интерфероном, цитостатиками,  $\beta$ -адреноблокаторами. К локальным методам относятся оперативное удаление, криотерапия, электрокоагуляция, склерозирующая терапия, лазерная деструкция, рентгенотерапия, эмболизация питающих сосудов, компрессионная терапия (5, 6, 9, 15).

Системное воздействие основано на ингибции факторов ангиогенеза. Первым рядом препаратов системной терапии являются кортикостероиды, применяемые в лечении этой патологии с 1960 г. Уровень чувствительности к ним достигает 80–90%. Клиническая динамика обычно отмечается в течение 1-й недели в виде уменьшения напряженности, а затем и массы опухолевой ткани, побледнении окраски. Кортикостероиды назначают в дозе 2–3 мг/кг/сут. При обширных гемангиомах, вызывающих обструкцию дыхательных путей либо сопровождающихся развитием сердечной недостаточности, дозы увеличиваются до 5 мг/кг/сут. Побочными эффектами лечения являются временная недостаточность коры надпочечников, обратимая задержка роста, снижение иммунитета, появление вторичных признаков катаракты, повышение артериального давления, патология ЖКТ. Используют различные интерфероны. Использование рекомбинантного интерферона может быть чревато развитием спастической диплегии, которая отмечается в 5–12% случаев. По данным литературного источника (5) риск развития данного осложнения значительно выше и достигает 25–30%. Могут наблюдаться и другие, обратимые, побочные эффекты в виде лихорадки на протяжении первых недель лечения, анемии, нейтропении, повышения печеночных трансаминаз (26).

По данным литературы при стероидочувствительных образованиях альтернативой интерферону могут быть цитостатики, в частности винкристин, в низкодозовых высокочастотных режимах – 0,5 мг/м<sup>2</sup> или 0,025 мг/кг/нед у детей весом менее 20 кг либо циклофосфамид коротким курсом в дозе 10 мг/кг/сут. Однако эти препараты не нашли широкого применения в связи с выраженной нейротоксичностью. Винкристиновые нейропатии проявляются чувствительными, иногда двигательными расстройствами, возможны сенсорно-двигательные расстройства, судороги, психические нарушения, лейкопения. Наиболее

частым и серьезным осложнением является паралитическая кишечная непроходимость. При отмене препарата или снижении дозы нейропатии, индуцированные винкристином, в большинстве случаев исчезают (15).

В связи с побочными эффектами, которые развиваются при проведении терапии кортикостероидами, интерфероном и цитостатиками, значительный интерес вызывают исследования, связанные с использованием селективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола в лечении обширных гемангиом с угрозой обструкции дыхательных путей (5, 9, 14, 17, 19, 25). В Великобритании совместно с кардиологами разработан протокол лечения, согласно которому доза препарата титруется до 1 мг/кг три раза в сутки. В соответствии с рекомендациями Saint Louis University School of Medicine пропранолол следует применять в начальной дозе 0,16 мг/кг массы тела, при нормальной гликемии и отсутствии нарушений витальных функций доза препарата увеличивается до 0,67 мг/кг, не превышая 2,0 мг/кг/сут в три приема. В последующем доза постепенно снижается в течение двух недель.

К побочным эффектам пропранолола относятся брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия, обусловленные редукцией липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза. Рекомендуется избегать применения пропранолола у новорожденных первой недели жизни, так как они склонны к спонтанной гипогликемии в адаптационном периоде (2, 6, 14, 16, 20, 21).

Описаны случаи эффективного применения другого  $\beta$ -адреноблокатора – антенола в дозировке 10 мг/кг/сут. Однако после отмены данного препарата отмечалось появление отека в области опухоли, что потребовало пролонгации лечения до возраста 1 год (23).

Таким образом, в результате изучения данных литературы можно сделать вывод, что лечение гемангиом у детей является серьезной проблемой. Среди авторов нет единства мнений в отношении выбора метода лечения, отсутствуют объективные критерии прогнозирования, течения патологического процесса и оценки результатов коррекции. Наличие осложнений спонтанного характера, а также косметических дефектов, возникающих в результате общего и местного лечения, требует дальнейших разработок и индивидуализации тактики лечения гемангиом у детей.

По данным литературы (21) следует развивать методы лечения сосудистых новообразований с использованием световой энергии.

Совершенно ясно, что патогенез пролиферирующих гемангиом детей до года все еще не изучен, но вышеизложенные факты могут составить основу для будущих исследований.

#### Список литературы

- Leonard-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for hemangiomas of skin / Cochran Database Syst. Rev. Cd006545.-20011.-5.
- Boon L.M., Ballieux F., Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies // Clin. Plast. Surg. – 2011. – V. 38. – P. 7–19.
- Bosolo E., Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma // *Angiogenesis*. – 2009. – V. 12, № 2. – P. 197–207.
- Boye T., Yu Y., Paranya G. et al. Clonally and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas // Clin. Invest. – 2001. – V. 107. – P. 745–752.
- Brooks M. For Propranolol in Infantile Hemangioma, Only 'Provisional' / Guidelines Available. Medscape Medical News 24.12.2012. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/776692>. (дата обращения: 08.01.2013).
- Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy // J.Am.Acad.Dermatol. – 2003. – № 48. – P. 477–493.
- Colonna V, Resta L, Napoli A. et al Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations // Br. J Dermatol. – 2010. – V. 162. – P. 208–209.
- Dermatology, Third Edition. Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer. 2012. – V. 103. – P. 1691–1709.
- Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. Invitation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of consensus conference // Pediatrics. – 2013. – V. 131. – P. 128–40.
- Haggstom A.N., Drolet B.A., Baselga E. et al Prospective study of infantile hemangiomas demographic, prenatal and perinatal characteristics // J. Pediatr. – 2007. – V. 150. – P. 291–294.
- Haggstom A.N., Skilliman S., Garson M.C. et al. Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway hemangiomas // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – V. 137. – P. 680–684.
- Henderson D. Infantile Hemangiomas: Daily Timolol Maleate Slows Growth. /Medscape Medical News [serial online]. 06.05. 2013. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle>. (дата обращения: 15.02.2013.).
- Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment / R. Mattassi, D.A. Loose, M. Vaghi (editors): Springer, 2009. – 335 p.
- Hogeling M, Adams S., Wargon O. et al. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. // Pediatrics. – 2011. V.128. -P.e432-e431.
- Hornova J., Haviar D., Fabricikova K. et al. A pediatrician's views on treatment of extensive hemangiomas in childhood // Rozhl. Chir. – 2002. – V. 81. – P. 138–143.
- Greenberg S., Bischoff J. Pathogenesis of infantile hemangioma // BJD. – 2013. – V. 168. – P. 12–19.
- Fuchsmann C., Quintal M.C., Giguere C., et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – V. 137, № 5. – P. 471–490.
- Kakiuci-Kiyota s., Crabbs T.A., Arnold L.L. et al. Evaluation of expression profiles of hematopoietic stem cell, endothelial cell and myeloid cell antigens in spontaneous and chemically induced hemangiosarcomas and hemangiomas in mice // Toxicol.Pathol. – 2012. – V. 41. – P. 709–730.
- Lawley L.P., Siegfried E., Todd J.L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations // Pediatr. Dermatol. – 2009. – V. 26, № 5. – P. 610–614.
- Liping Liu, Satoko Kakiuchi-Kiyota, Lora L Arnold et al. Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas // Human Pathology. – 2013. – V. 44. – P. 2302–2311.
- Mechanisms for low light therapy / M.R. Hamblin, R.W. Waynant, J. Anderson. San Jose, California, USA, 2010. – 140 p.
- Ozawa C.R., Branfi A., Glazer N.L. et al. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis // J. of Cl.Inv. – 2013. – № 8. – P. 516–526.
- Raphael M.F., de Graaf M, Breugem C.C. et al: Antenatal: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas // J Am Acad Dermatol. – 2011. – V. 65. – P. 420–421.
- Ritter M.R., Butschek R.A., Friedlander M., Friedlander S.F. Pathogenesis of infantile hemangioma: new molecular and cellular insights // Expert Rev.Mol.Med. – 2007. – V. 9. – P. 1–19.
- Traivalappil S., Bauman N., Saieg A., Movius E., Brown K.J., Preciado D. Propranolol-mediated attenuation of MMP-9 excretion in infants with hemangiomas // JAMA Otol. Head and Neck Surg. – 2013. – V. 139, № 10. – P. 1026–1057.
- Shoshana Greenberger, Elisa Boscolo, Irit Adini et al. Corticosteroid Suppression of VEGF-A in Infantile Hemangioma-Derived Stem Cells // N. Engl. J. Med. – 2010. V. 362. – P.1005–1013.
- Suh K.Y., Frieden I.J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series // Arch. Dermatol. – 2010. – V. 146. – P. 971–976.
- Sundine M.J., Wirth G.A. Hemangiomas; an overview // Clin.pediatr. – 2007. – V. 27. – P. 206–221.
- Wassef M., Vanwijek R., Clapuyt P. et al. Tumors et malformations vascularizes. Classification anatomopathologique et imageries // Ann.Chir.Plast. Esth. – 2006. – V. 51. – P. 263–281.
- Yu Y.,Fuhr J.,Boye E. et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution // Stem Cells. – 2006. – V. 24. – P. 1605–1612.
- Zhang I., Lin X., Wand W. et al. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // Plast.Reconstr.Surg. – 2005. – V. 116. – P. 200–204.