

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Н.Е. Конопля Е.М. Шарафанович

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О СОСУДИСТЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ У ДЕТЕЙ:
ТЕРМИНОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**
Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616-006.31-053.2(075.9)

ББК 55.6_я73

К 64

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 22.04. 2016

Авторы:

профессор кафедры детской онкологии и гематологии БелМАПО,

д.м.н. *Конопля Н.Е.*

аспирант каф. детской онкологии и гематологии БелМАПО *Шарафанович Е.М.*

Рецензенты:

кафедра детской хирургии БГМУ

заведующий отделом детской хирургии ГУ «РНПЦ детской хирургии», к.м.н.,
доцент Свирский А.А.

Конопля Н.Е.

К 64

Современные представления о сосудистых образованиях у детей:
терминология, диагностика, принципы лечения: учеб.-метод. пособие
/Н.Е. Конопля, Е.М. Шарафанович. – Минск.: БелМАПО, 2016.- 64с.

ISBN 978-985-584-021-4

В учебно-методическом пособии представлены актуальные теоретические и практические аспекты сосудистых образований у детей. Освещены вопросы клинического течения, современной классификации и терминологии различных видов сосудистых аномалий. Обсуждены основные методы их диагностики и дифференциальной диагностики. Подробно изложены методики лечения, их возможности и показания к применению.

Предназначено для слушателей курсов системы последипломного медицинского образования, студентов медицинских вузов, детских, сосудистых, челюстно-лицевых хирургов, дерматологов и онкологов лечебно-профилактических учреждений.

УДК 616-006.31-053.2(075.9)

ББК 55.6_я73

ISBN 978-985-584-021-4

© Конопля Н.Е., Шарафанович Е.М., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Список сокращений

ИГ	инфантильная (младенческая) гемангиома
ОАК	общий анализ крови
БАК	биохимический анализ крови
ОБП	органы брюшной полости
АВМ	артерио-венозная мальформация
ВМ	венозная мальформация
КМ	капиллярная мальформация
КГЭ	капошиформная гемангиоэндотелиома
ФКМ	феномен Казабаха-Меритт
ISSVA	(International Society for the Study of Vascular Anomalies) Международная организация по изучению сосудистых аномалий)
RICH	(rapidly-involuting congenital hemangioma) быстроинволюционирующая врожденная гемангиома
NICH	(non-involuting congenital hemangioma) неинволюционирующая врожденная гемангиома
PICH	(partly-involuting congenital hemangioma) частично инволюционирующая врожденная гемангиома
ПГ	пиогенная гранулема
GLUT-1	белок-переносчик глюкозы, гистохимический маркер инфантильной (младенческой) гемангиомы
ИЛЖК	импульсный лазер на жидком красителе

Введение.

Среди доброкачественных образований у детей значительную долю составляют образования сосудистого происхождения, на практике обозначаемые такими терминами, как гемангиома, лимфангиома, ангиодисплазия, мальформация и др. Диагностика и лечение сосудистых образований осуществляются врачами различных специальностей (педиатры, детские, челюстно-лицевые хирурги, онкологи, дерматологи, сосудистые хирурги, врачи лучевой и функциональной диагностики, морфологи и др.).

В настоящее время на территории Республики Беларусь не существует общепринятой схемы диагностики и классификации сосудистых аномалий у детей, а также алгоритмов наблюдения и лечения этой патологии. Несомненны неоднородность данной группы состояний и необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения таких пациентов.

Во многих странах еще в 90-е годы стали появляться специалисты и учреждения, деятельность которых сфокусирована на диагностике и лечении именно пациентов с сосудистой патологией. В 1992 году было создано международное объединение по изучению сосудистых образований (аномалий) – ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies), предложена единая классификация, учитывающая биологические особенности образований и их этиопатогенез. Наличие такой классификации за время ее применения в свою очередь помогло более подробно изучить отдельные виды сосудистых образований и эффективность различных методик лечебного воздействия для каждой категории пациентов. В результате этого появились новые взгляды на выбор методов и сроков лечения детей с сосудистой патологией.

В процессе изложения материала мы старались объединить многолетний собственный клинический опыт и систематизацию литературного материала в сфере сосудистых аномалий. Надеемся, что новые современные сведения, представленные в пособии, будут полезны врачам лечебных и диагностических специальностей, а также студентам медицинских вузов.

Современные представления о сосудистых аномалиях и их классификация.

Привычное для всех категорий специалистов понятие «гемангиома» на самом деле является общим и неспецифическим термином, объединяющим в себе различные виды доброкачественных сосудистых опухолей, «родимых пятен» и пороков развития сосудов.

Из-за отсутствия единого подхода и ясного понимания патогенеза до 80-х годов в мире существовали лишь беспорядочные номенклатуры, описывающие сосудистые аномалии. Например, классификация, предложенная Рудольфом Вирховым в конце XIX века [1], разделяла ангиомы на “*angioma simplex*”, “*angioma cavernosum*” и “*angioma racemosus*”. Данная классификация была основана на морфологической характеристике диаметра сосудов и не позволяла определить прогноз в отношении роста образования или возникновения осложнений. Разнообразные классификации, использующие описательные характеристики, например, «strawberry» гемангиома (англ. *strawberry* – клубника), *salmon patch* (англ. *salmon* – лосось, *patch* – пятно) или «гемангиоматозный гигантизм» [2], также не раскрывали этиопатогенеза образований и могли содержать в одном понятии несколько различных по своему биологическому поведению состояний либо определять разновидности одной и той же сосудистой аномалии разными терминами.

В 1982 году Мулликен и Гловаски на основании сопоставления морфологических характеристик и клинического течения сосудистых образований у детей предложили классификацию сосудистых аномалий, ключевым моментом которой являлось различие между сосудистыми мальформациями – ошибками развития сосудистой системы с минимальной эндотелиальной митотической активностью, и истинными сосудистыми опухолями [3].

Принцип разделения сосудистых аномалий на две группы стал основой классификации, предлагаемой международным обществом изучения сосудистых аномалий (ISSVA) [4]. Классификация ISSVA в настоящее время

признана и используется большинством специалистов, работающих с данной категорией пациентов. Благодаря углублению знаний в сфере сосудистых аномалий в классификацию периодически вносятся уточнения, более подробно описываются некоторые редкие виды сосудистых образований.

Таблица 1. Схема классификации сосудистых аномалий ISSVA, 2014

(Подробная информация доступна на сайте www.issva.org)

Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации	
Доброкачественные Инфантильная гемангиома Врожденные гемангиомы (RICH, NICH, PICH) Tufted-ангиома** Веретеночлесточная гемангиома Эпителиоидная гемангиома Пиогенная гранулема и др. Пограничные, с местно-деструирующим ростом Капошиформная гемангиоэндотелиома** Сетчатая гемангиоэндотелиома Папиллярная эндолимфатическая ангиоэндотелиома (опухоль Дабска) Композитная гемангиоэндотелиома Саркома Капоши и др. Злокачественные Ангиосаркома Эпителиоидная гемангиоэндотелиома и др.	Простые: Капиллярная мальформация CM Лимфатическая мальформация LM Венозная мальформация VM Артериовенозная мальформация AVM* Артериовенозная фистула AVF* Комбинированные (2 и более) CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* другие	Сочетающиеся с др. аномалиями (синдромы): Клиппеля-Треноне Штурге-Вебера Мафуччи Сервель-Марторель CLOVES Протея И др.

** - образования, сопровождающиеся синдромом (феноменом) Казабаха-Меритт

* - образования с высокой скоростью кровотока

Сосудистые опухоли.

Первая группа сосудистых аномалий - **сосудистые опухоли** - в зависимости от типа имеют разные темпы роста, некоторые из них могут регрессировать, другие существуют в стабильном состоянии длительное время. Морфологически эта группа образований характеризуется клеточной (преимущественно эндотелиальной) гиперплазией, что подтверждается обнаружением в сосудистых опухолях высокого уровня экспрессии таких маркеров клеточной пролиферации как ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), коллагеназа IV, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) или основной фактор роста фибробластов (bFGF) [5].

Эпидемиология детских гемангиом.

Распространенность гемангиом среди младенцев по данным разных исследователей составляет от 1,1 до 2,6%, к году количество гемангиом возрастает уже до 12%. Около 30% образований выявляется уже при рождении, в то время как 70-90% - обнаруживаются в первые 4 недели жизни [6, 12].

Большинство гемангиом - спорадические, однако, описаны и семейные случаи.

Гемангиомы более характерны для детей европеоидной расы. Соотношение девочки:мальчики - 2,5:1 (больше применимо для инфантильной гемангиомы). Также гемангиомы чаще встречаются у недоношенных, незрелых и маловесных младенцев.

Этиология и патогенез сосудистых опухолей.

Причины и механизмы возникновения «гемангиом» окончательно не определены.

Наиболее изучаемой сосудистой опухолью является инфантильная (младенческая) гемангиома. Интерес учёных всего мира к этому состоянию

обусловлен уникальным жизненным циклом опухоли, в частности, способностью к инволюции.

Среди источников развития гемангиом называют клетки-предшественники эндотелия [7] и мезенхимальные стволовые клетки с потенциалом липоматозной дифференцировки [8] (последняя теория объясняет липофиброматозную перестройку тканей гемангиомы при инволюции).

Некоторые исследователи предполагали, что инфантильные гемангиомы развиваются из клеток плаценты либо имеют общее происхождение [9]. Эта теория подтверждалась общими иммуногистохимическими характеристиками опухоли и плаценты (GLUT-1 +), а также более частыми случаями гемангиом у матерей, перенесших амниоцентез или имевших предлежание плаценты [10]. Также по некоторым данным отмечается более высокая частота инфантильных гемангиом у детей от многоплодной беременности, от возрастных матерей и матерей, имевших преэклампсию.

Морфологическое сходство наиболее распространённой сосудистой опухоли плаценты (хориоангиомы) и врождённых гемангиом (RICH и NICH), одинаковый темп их роста до момента рождения, позволили сделать группе учёных предположение об общности их происхождения [11]. Однако, природа этих образований, как и образований, сопровождающихся феноменом Казабаха-Меритт (капошиформная гемангиоэндотелиома и Tufted-ангиома), изучена недостаточно из-за редкой встречаемости этих сосудистых опухолей.

Далее приводится подробное описание наиболее значимых сосудистых опухолей детского возраста.

Инфантильная (младенческая) гемангиома.

Наиболее распространённое сосудистое образование у детей до года - **инфантильная (младенческая) гемангиома**. Для этой сосудистой опухоли характерен быстрый темп роста в первом полугодии жизни и медленная регрессия в течение последующих лет [16]. На всех этапах развития при

морфологическом исследовании это образование интенсивно экспрессирует глюкозо-транспортирующий белок – GLUT 1 [15], который может являться важным иммуногистохимическим маркером для дифференциальной диагностики инфантильной гемангиомы с другими сосудистыми опухолями, а также с сосудистыми мальформациями.

Несмотря на то, что большинство инфантильных гемангиом в последующем подвергаются регрессии, в процессе активного роста часто существует вероятность возникновения таких осложнений, как изъязвление, инфицирование или кровотечение. Немаловажна оценка имеющегося или ожидаемого после инволюции косметического дефекта и длительность его существования. Описаны также редкие случаи сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной наличием гемангиом больших размеров [13]. Раннее распознавание потенциально-опасных форм, локализации или клинического течения имеет большое значение в выборе правильной тактики лечения.

Частая локализация ИГ - около 60% случаев - зона головы и шеи, около 25% случаев – туловище, и в 15% случаев – конечности [14]. Образования могут располагаться в пределах кожи, в мягких тканях, либо иметь кожно-подкожное расположение. Кроме кожи и мягких тканей, гемангиомы могут развиваться в некоторых органах – печени, околоушной слюнной железе, легких, гортани и др.

Морфологически гемангиомы состоят из пролиферирующих округлых эндотелиальных клеток. На начальных этапах пролиферации клетки располагаются в беспорядке, в более поздних стадиях можно наблюдать формирование сосудистых пространств и тоннелей, заполненных клетками крови. По мере замедления и остановки пролиферации гемангиомы приобретают дольчатую структуру, появляются тучные клетки, которые участвуют в образовании питающих артериол и вен, сопровождающих каждую дольку.

По числу и локализации гемангиомы можно разделить на **локальные, сегментарные** (занимающие зону иннервации ветви кожного нерва или какой-то сегмент тела) и **множественные** – т.н. гемангиоматоз.

Для своевременного распознавания образований, связанных с риском возникновения осложнений, а также для выявления сопутствующих аномалий, необходимо тщательное обследование детей с некоторыми **«регионально значимыми»** гемангиомами кожи. Так, известно, что гемангиомы печени часто выявляются у детей с множественными гемангиомами кожи туловища. Поэтому при наличии у ребенка 2-3 или более гемангиом наружной локализации необходимо выполнять УЗИ внутренних органов.

Распространенные гемангиомы кожи шеи или подбородка (в англоязычной литературе **«beard-distribution»** - от англ. *beard* – борода, и *distribution* – распространение) могут ассоциироваться со стенозом дыхательных путей и дыхательными нарушениями. В случае необходимости таким пациентам должна выполняться ларингоскопия, а при потенциальной опасности или развитии острой дыхательной недостаточности – трахеостомия.

В случае наличия у ребенка распространенной (сегментарной) гемангиомы кожи и мягких тканей лица также необходимо дополнительно обследовать пациента на предмет наличия у него составляющих PHACE(S)-синдрома (от англ. *Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal cleft and Supraumbilical raphe syndrome* – аномалии развития задней черепной ямки, гемангиомы, особенности развития артерий, пороки сердца, заболевания глаз, расщелина грудины и незаращение надпупочного шва). Таким детям целесообразно назначить консультацию офтальмолога, невролога, УЗИ сердца, провести нейросонографию, по показаниям - КТ или МРТ головного мозга.

Гемангиомы кожи люмбосакральной области и (или) промежности могут сопровождаться недоразвитием костных структур позвоночника, миелопатией, аноректальными, урогенитальными аномалиями, врожденной патологией почек

и др. врожденными аномалиями развития - LUMBAR-, SACRAL- и PELVIS-синдромы¹.



Рис.1 Слева – фото пациента 3 месяцев с изъязвленной гемангиомой пояснично-крестцовой области, справа – на МРТ у этого же пациента - липомиеломенингоцеле на уровне L3-S5.

¹ Указанные синдромы были описаны разными исследователями почти одновременно и их признаки частично совпадают.

LUMBAR-синдром от англ. *Lower body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, arterial anomalies, Renal anomalies* – гемангиома нижней части туловища, пороки развития уrogenитальной системы, изъязвление, миелопатия, деформации скелета, аномалии развития аноректальной зоны, артерий, почек.

PELVIS-синдром от англ. *Perineal haemangioma, External genitalia malformation, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, Skin tag* – гемангиома кожи промежности, пороки развития наружных половых органов, липомиеломенингоцеле, аномалии развития мочевого пузыря и почек, неперфорированный анус, «полипы» кожи.

SACRAL-синдром от англ. *Spinal Dysraphism, Anogenital, Cutaneous, Renal and Urologic Anomalies, Associated with an Angioma of Lumbosacral Localization* – незаращение частей позвоночника, аногенитальные, почечные и урологические аномалии, сочетающиеся с гемангиомой пояснично-крестцовой зоны.*

Клиническое течение инфантильной (младенческой) гемангиомы условно может быть разделено на несколько периодов.

Так, например, Берлиен Х.-П. в книге *R.Mattassi и др. Hemangiomas and Vascular Malformations (2009)* соотносит этапы развития этой опухоли с особенностями микроциркуляции по данным ультразвукового исследования с Допплерографией и выделяет следующие фазы.

Продромальная фаза – проявляется в виде пятна с легкой гиперемией, синюшностью или побледнением кожи при рождении ребенка либо в первые недели жизни. Часто эти изменения отмечаются родителями только ретроспективно.

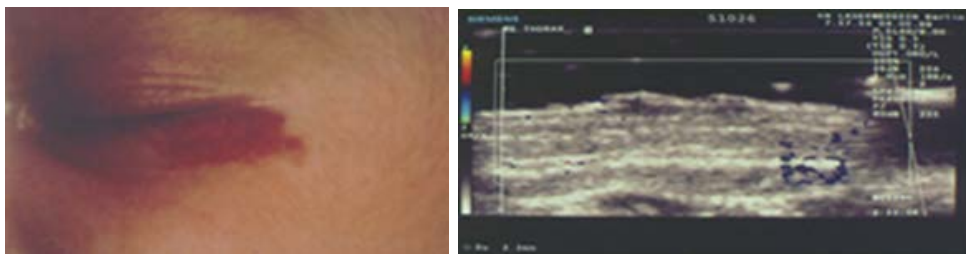


Рис.2. Продромальная фаза. Клиническая картина (слева) и УЗ-характеристика – вздутие эпидермиса (справа).

В **инициальную фазу** гемангиома начинает выбухать над уровнем кожи, наполняться кровью, внешний вид образования напоминает зрелый помидор за счет натянутого блестящего эпителия. Обычно «появление» гемангиомы связывают с изменениями именно в этой фазе, что чаще происходит на 3-4 неделе жизни ребенка, при кожном расположении гемангиомы.

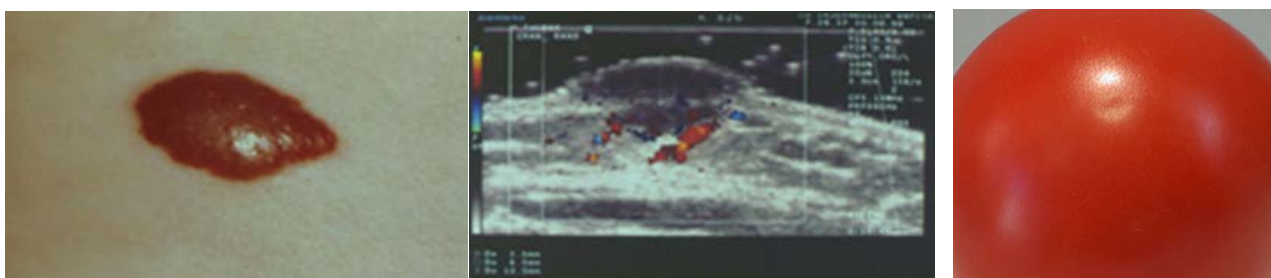


Рис.3. Инициальная фаза. Начальные проявления напоминают сочный помидор (слева), по УЗИ – активная микроциркуляция в нижнем слое (справа).

Фаза пролиферации характеризуется наиболее интенсивным развитием микрососудов гемангиомы, что клинически проявляется быстрым темпом ростом гемангиомы и существенным напряжением поверхностного слоя. Именно для этой фазы характерны такие осложнения, как кровотечение, изъязвление или симптомы, связанные с увеличением объема образования вблизи важных анатомических структур.

Обычно рост инфантильных гемангиом кожи приостанавливается уже к возрасту 4-6 месяцев, однако, чаще при глубоко расположенных образованиях, период пролиферации продолжается до 8-12-ти месячного возраста.

Важно знать, что поверхностная часть гемангиомы, видимая глазом, может находиться в более поздней стадии развития, чем субдермальная её часть, что может вызвать ложную оценку происходящего и, как следствие, неверный выбор лечебной тактики. В таких случаях ценным методом оценки состояния всей толщи образования является ультразвуковое исследование с современными возможностями оценки микроциркуляции (Допплерография), а также активное наблюдение.

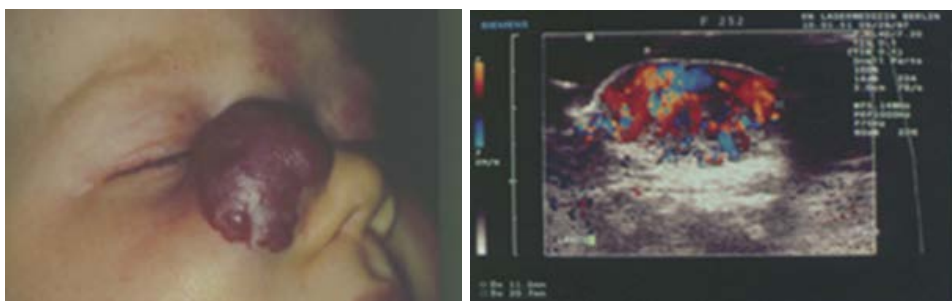


Рис.4. Фаза пролиферации. Клинически (слева) дермальный компонент проявляет признаки регрессии (участки серого цвета), по УЗИ в подкожной части выявляется усиление микроциркуляции как признак агрессивного поведения.

В **фазе зрелости**, или стабилизации рост образования прекращается, поверхностный эпителий сморщивается, образование становится не таким

напряженным. Фаза зрелости продолжается в среднем около полугода – примерно с 4-х-6-ти месячного возраста до года.

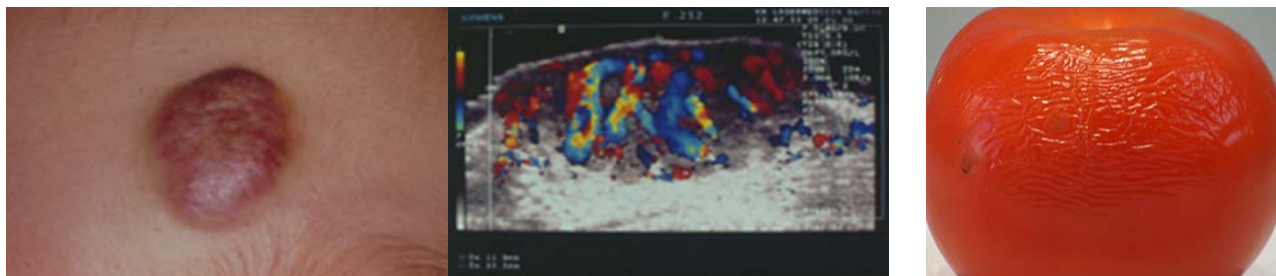


Рис.5. Фаза зрелости. Кожа сморщивается, как вялый помидор (слева), по УЗИ видно развитие крупных дренажных вен (справа).

Фаза регрессии, или инволюции может начинаться в период от нескольких месяцев после рождения до возраста 2-3 года и характеризуется медленным замещением ткани гемангиомы фиброзно-жировой тканью. Многие гемангиомы исчезают бесследно.

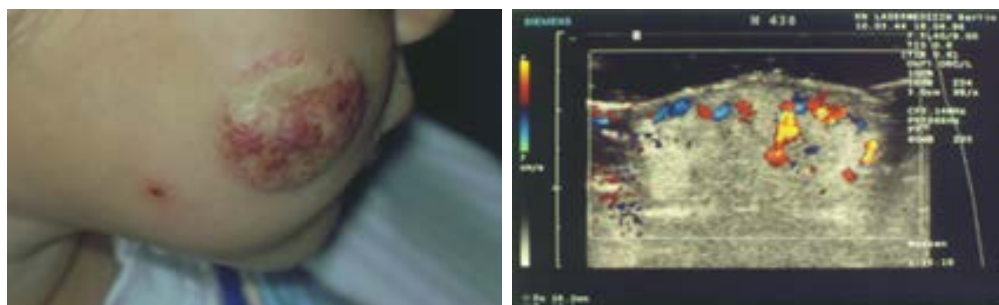


Рис.6. Фаза регрессии. Клинически (слева) – остаточные телеангиэктазии, по УЗИ (справа) – гиперэхогенная зона с единичными венами.

По некоторым данным, 50% инфантильных гемангиом, не подвергавшихся лечению, полностью завершают инволюцию к 5-ти годам, а 70% - к 7-ми. Оставшейся части требуется ещё 3-5 лет, чтобы закончить процесс. Гемангиомы, инволюционировавшие к 6-ти летнему возрасту, в 40% случаев представлены резидуальными изменениями в виде рубцовой ткани, гипопигментации, телеангиэктазий, растянутой и атрофичной кожи [14, 16].

Атипичной разновидностью инфантильной гемангиомы называют её **ретикулярную, или телеангиэктатическую форму**. Существенно отличаясь темпом и характером роста, локализацией, внешним видом и частотой ассоциированных экстракутанных аномалий, это сосудистое образование также GLUT-1 позитивно [17,18].



Рис. 7. Ребенок с распространенной телеангиэктатической формой инфантильной гемангиомы.

Врождённые гемангиомы.

Врождённые гемангиомы долгое время считались врождёнными формами инфантильной гемангиомы. В отличие от последней эти опухоли пролиферируют в эмбриональном периоде и к моменту рождения полностью сформированы. Чаще такие образования подвергаются быстрой регрессии в раннем возрасте (RICH), реже существуют в стабильном состоянии длительное время (NICH). При иммуногистохимическом исследовании эти опухоли GLUT-1 - негативные.

RICH (rapidly involuting congenital hemangioma)

Быстроинволюционирующая врожденная гемангиома.

Клинически RICH чаще всего представлена округлым выпуклым или инфильтративным образованием фиолетового цвета с эктазированными сосудами, иногда с изъязвлением или рубцеванием в центре. Может локализоваться в зоне головы, шеи или конечностей.



Рис. 8. RICH. Слева – при рождении, справа – тот же пациент в возрасте 10 месяцев [19].

При рождении кожа над образованием напряжена, однако, уже в первые дни или недели жизни напряжение тканей спадает за счёт начинающейся инволюции. Большинство образований инволюционирует полностью к 6-14 месяцам, оставляя участок растянутой атрофичной кожи.

Также врожденная быстроинволюционирующая гемангиома может сопровождаться транзиторной коагулопатией с тромбоцитопенией, напоминающей синдром Казабаха-Меритт [21].

У некоторых пациентов инволюция не завершается полностью, на месте образования остается плоское пятно с грубыми телеангиоэктазиями на поверхности со светлым ободком, что клинически, патоморфологически и по данным инструментальных исследований не отличимо от NICH. Для таких образований классификацией ISSVA 2014г. предлагается термин «**частично инволюционирующая гемангиома**» - **PICH (partly involuting congenital hemangioma)**.

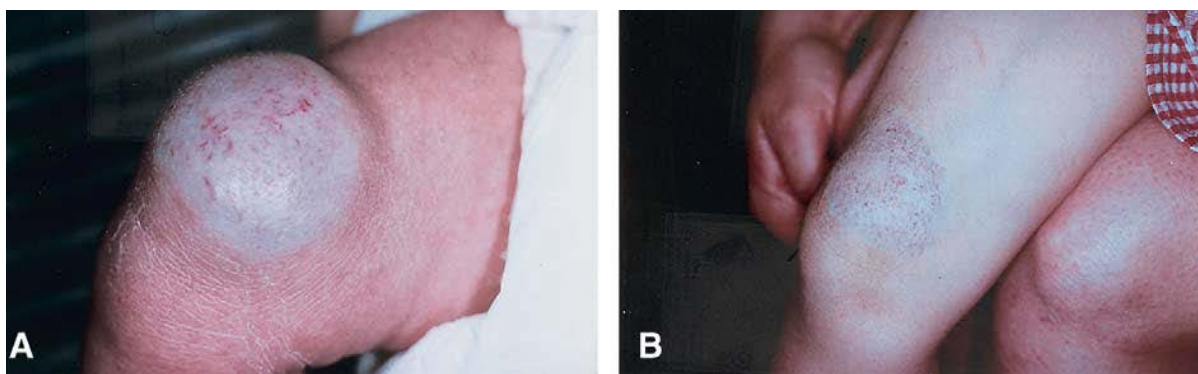


Рис. 9. Слева – новорожденный с типичной PICH области колена, справа – тот же пациент через 3 года, образование выглядит, как NICH, сонографически - с активным кровотоком, не меняется с возраста 8 месяцев[20].

NICH (non- involuting congenital hemangioma)

Неинволюционирующая врожденная гемангиома

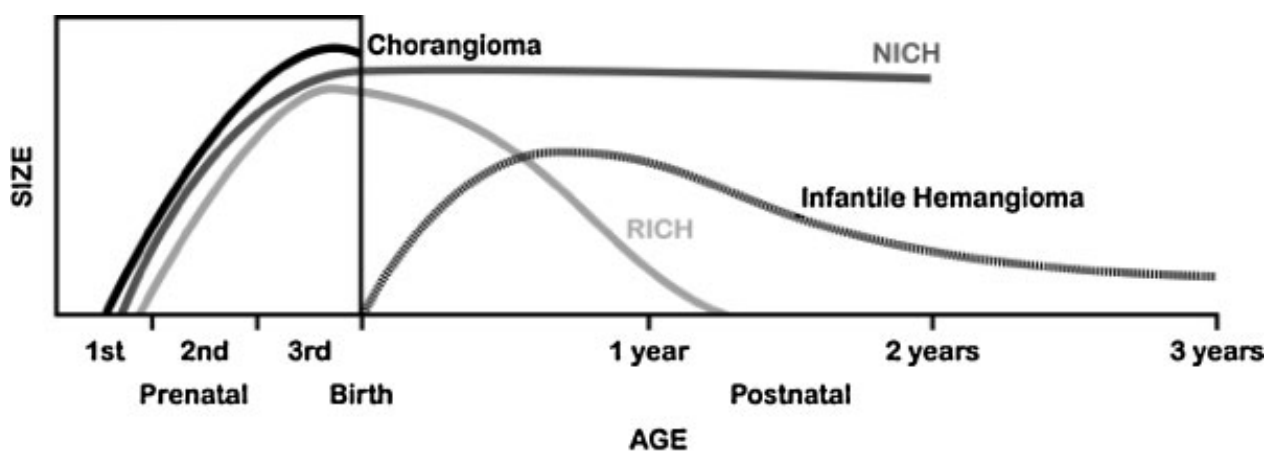
Чаще всего неинволюционирующая врожденная гемангиома представлена плоским или слегка выпуклым синеватым с телеангиоэктазиями образованием, окруженным светлым ободком. При пальпации образование может быть теплее, чем окружающие ткани. В клиническом течении NICH как правило не наблюдается никаких признаков стадийности или регрессии, рост образований происходит пропорционально росту ребенка. По УЗИ и МРТ

выявляется активное кровоснабжение, поэтому часто требуется дифференциальная диагностика с артериовенозными мальформациями. Рекомендуемый способ лечения – иссечение образования, в некоторых случаях с предварительной эмболизацией питающих сосудов для контроля кровотечения.



Рис.10. Сосудистое образование кожи и мягких тканей бедра, существующее с рождения в стабильном состоянии. Ребенок в возрасте 6 лет.

Ниже представлена схема, иллюстрирующая цикл развития врожденных гемангиом (RICH и NICH), инфантильной (младенческой) гемангиомы (*Infantile Hemangioma*) и хориоангиомы (*Chorangioma*), опухоли плаценты, гистологически сходной с врожденными гемангиомами [11]. На горизонтальной оси отмечены периоды жизни ребенка (внутриутробный, рождение, первые годы жизни), по вертикальной оси схематично изображен размер образований.



Tufted – ангиома

Образование получило название из-за характерной морфологической картины – пучков гипертрофированных эндотелиальных клеток, расположенных в дерме в форме «взрыва» (от англ. tufted – растущий пучками). Наиболее часто проявляется в виде одиночных или множественных сливных, медленно распространяющихся уплотненных пятен красно-коричневого цвета. По некоторым данным 25% случаев этой опухоли выявляется при рождении, 50% - в возрасте до года. Образование может существовать длительно и либо распространяться, либо инволюционировать, последний вариант более характерен для врожденных форм [22].

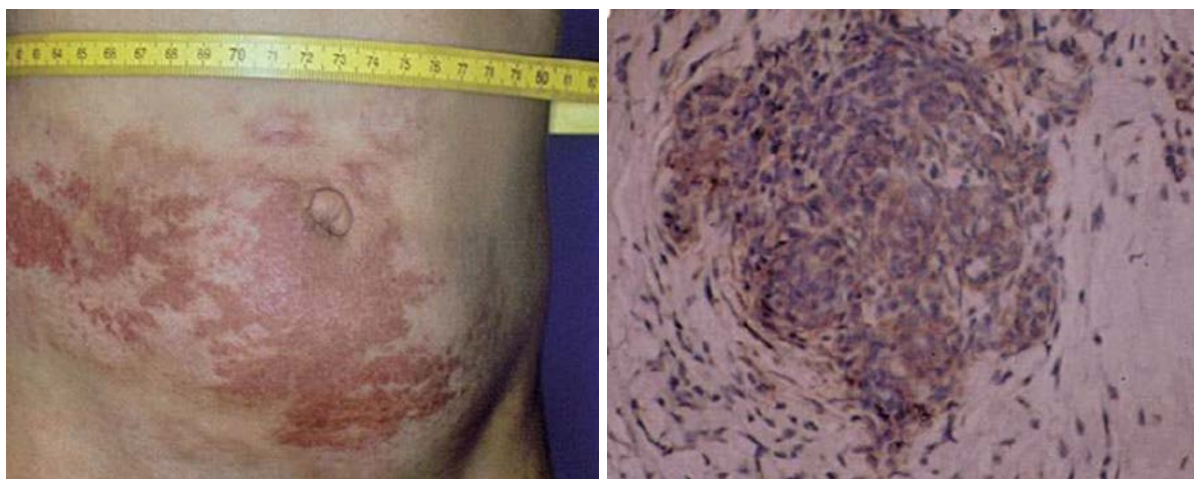


Рис.х. Распространенная tufted-ангиома. Клинически (слева) и морфологически (справа) [6].

Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ).

КГЭ относится к опухолям с неопределенным злокачественным потенциалом. Образование может характеризоваться местно-инвазивным ростом, врастать в подлежащие мышцы и даже разрушать костную ткань [23]. Известны также случаи поражения регионарных лимфоузлов, но без наличия отдаленных метастазов [24]. Заболевание ассоциировано с высокой долей смертности (от 10 до 24-30%), особенно в случаях расположения опухоли глубоко в мягких тканях, в грудной полости или забрюшинном пространстве у детей раннего возраста. Описанные в литературе случаи смерти были связаны с

коагулопатией (феномен Казабаха-Меритт), прорастанием висцеральных структур, инфекционными или ятрогенными осложнениями [25].

При наружной локализации опухоль чаще всего выявляется при рождении или в первый год жизни в виде фиолетового инфильтративно распространяющегося уплотнения кожи и подлежащих мягких тканей. Бурный рост образования, отечность и симптомы «воспаления» как правило сопровождаются появлением гематологических осложнений.



Рис.11 Пациент с Капошиформной гемангиоэндотелиомой правой половины лица, развивший синдром Казабаха-Меритт в 4 месяца.

Синдром, или феномен Казабаха-Меритт (ФКМ)

Впервые описанное Хайком Казабахом и Катарин Меритт в 1940г. [27] сочетание сосудистой опухоли больших размеров и тромбоцитопении долгое время считалось редким осложнением наиболее распространённой у детей раннего возраста «капиллярной» гемангиомы – инфантильной гемангиомы, способной к инволюции.

С развитием методов диагностики и установлением современной классификации сосудистых образований рядом исследователей было продемонстрировано, что в большинстве случаев ФКМ наблюдается при таких видах сосудистых опухолей как tufted-ангиома и Капошиформная гемангиоэндотелиома [28,29,30]. Клинически, морфологически и по данным инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) эти опухоли как правило существенно отличаются от инфантильной гемангиомы.

Приблизительно в 50 % случаев, образования, в дальнейшем связанные с развитием ФКМ, отмечаются уже при рождении. Частой локализацией являются конечности, туловище, забрюшинное пространство, а также мягкие ткани черепа или шеи. Как правило, наблюдается примерно равное соотношение пациентов мужского и женского полов [31].

В период возникновения гематологических осложнений общими клиническими чертами опухолей являются отек, индукция тканей и расширяющиеся синюшные края с кровоизлияниями. Помимо мелких кровоизлияний в саму опухоль могут наблюдаться геморрагическая петехиальная сыпь на коже других участков тела, кровотечения, а также сердечная недостаточность, особенно при большом объеме опухоли и скрытом её расположении.

Лабораторно отмечаются критическое снижение количества тромбоцитов (ниже $20 \times 10^9/\text{л}$), анемия, гипофибриногенемия, а также повышенный уровень D-димеров и продуктов деградации фибриногена (ПДФ).

Состояние детей чаще всего критическое, связанное с самой опухолью, наличием трудно коррегируемой коагулопатии потребления, а также применением комплекса интенсивных терапевтических мероприятий. По данным литературы смертность при развитии ФКМ достигает 30%.

Предполагается, что в патогенезе гематологических изменений основная роль принадлежит секвестрации тромбоцитов и факторов свертывания в пролиферирующем эндотелии сосудистого образования, что приводит к развитию картины подобной диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС), когда одновременно имеется склонность к тромбообразованию и кровотечениям [32].

Важно отметить, что при некоторых других сосудистых аномалиях, например, синдром Клиппеля-Треноне, синдром Бина (см.раздел *Сосудистые мальформации, сочетающиеся с другими аномалиями (синдромы)* на стр.53), венозные мальформации и др., также иногда могут наблюдаться коагулопатии,

в том числе и тромбоцитопения, что следует учитывать при планировании хирургического лечения [33].

Пиогенная гранулема (ПГ)

От инфантильной (младенческой) гемангиомы следует отличать часто встречающееся опухолеподобное образование кожи – пиогенную гранулему (син. – ангиопапиллома, дольчатая капиллярная гемангиома). Чаще всего пиогенная гранулема представляет собой ярко-красное плотноватое образование небольшого размера округлой формы на широком основании. У детей часто располагается на лице или шее. Со временем может покрываться фиброзно-гнойным отделяемым или из-за кровоизлияний приобретать черный цвет (в последнем случае требует дифференциальной диагностики с меланомой).

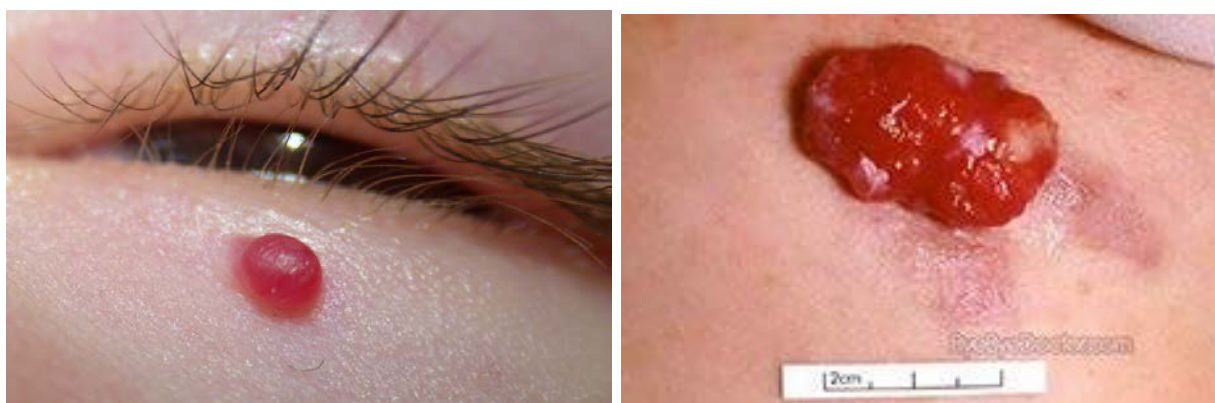


Рис.12 Пиогенные гранулемы.

Этиология ПГ неизвестна. Среди причин появления образования называются травматизация кожи, предшествующий дерматоз. Появляется внезапно, в виде красной точки и характеризуется быстрыми темпами роста. Может сильно кровоточить при травматизации.

Ошибочно ожидать инволюции пиогенной гранулемы у ребенка. Удаление образования (иссечение, электро- или лазерную коагуляцию) необходимо планировать в короткие сроки из-за опасности бурного роста и кровотечения при случайной травматизации.

Лечение сосудистых опухолей.

Основой успешного лечения любого сосудистого образования является тщательная диагностика. Тактика лечения гемангиом и сосудистых мальформаций существенно отличается оптимальными сроками лечения, методиками, а также преследуемыми целями. Поэтому в клинической практике важно отличить сосудистую опухоль от мальформации, а инфантильную гемангиому - от других сосудистых образований. Так, зная о способности инфантильной гемангиомы к неизбежной инволюции, в случае необходимости медицинского вмешательства лечение этого образования в большей степени должно быть направлено на прекращение пролиферации, ускорение регрессии и предупреждение функциональных нарушений, и в меньшей степени – на избавление от опухоли.

Поскольку большая часть инфантильных гемангиом может инволюционировать без лечения с удовлетворительными косметическими результатами, чаще всего оправданной тактикой является наблюдение. Частые визиты к врачу, особенно в период роста образования, важны не только для своевременной диагностики и предупреждения возникающих осложнений, но и для психологического комфорта родителей.

При небольших поверхностных гемангиомах некритической локализации возможно назначение локально **электрофореза с 10% CaCl_2** .

Примерная схема лечения:

ЭФ с 10% CaCl_2 2 раза через день на область гемангиомы, повторить через 1 и 3 месяца.

Предполагаемый механизм действия – участие кальция в ингибировании ангиогенеза.

Несмотря на отсутствие убедительных данных об эффективности данной методики, широко распространенной на постсоветском пространстве, она представляется безвредной и безболезненной для маленького ребенка. В любом

случае дополнительные визиты к врачу во время такого лечения и осознание «небездействия» родителями ребенка в ряде случаев позволяют избежать применения более агрессивных и болезненных методов воздействия там, где это не нужно.

Лекарственная терапия гемангиом.

Препараты, применяемые для прекращения пролиферации и индукции инволюции гемангиом как правило обладают цитостатическим или антиангиогенным эффектом. Механизм некоторых видов системной терапии остается и сегодня не до конца ясным.

Кортикостероиды, интерферон, эндоксан, винкристин, пропранолол – этот далеко не полный перечень сегодня пополняется новыми современными т.н. «таргетными» препаратами, т.е. препаратами, воздействующими прицельно на тонкие механизмы пролиферации и ангиогенеза [34].

Первыми препаратами, применявшимися для системной терапии «сложных» гемангиом были **кортикостероиды**. Впервые их благоприятный эффект на пролиферирующие гемангиомы был замечен в 60-е гг. при лечении тромбоцитопении (синдрома Казабаха-Меритт) у детей с гемангиомами.

Схемы лечения, дозировка и длительность назначения кортикостероидов варьируют. Несомненна необходимость активного наблюдения пациента квалифицированными специалистами для профилактики, своевременного выявления и лечения осложнений.

Среди возможных побочных эффектов называются гипертензия, эрозивные гастриты, задержка роста, изменения настроения, Кушингоид, нарушения питуитарно-адреналовой системы, сахарный диабет и иммуносупрессия с высокой предрасположенностью к возникновению серьёзных инфекционных осложнений [35].



Рис.13. Гемангиома области большого родничка до и после лечения преднизолоном.

Интерферон также показал себя эффективным препаратом в отношении пролиферирующих гемангиом. Однако, из-за возможности серьёзных неврологических осложнений от его применения постепенно отказываются [36]. Кроме того, подобное лечение очень дорого из-за высокой стоимости препарата.



Рис.14. Слева – инициальная фаза сегментарной гемангиомы, в центре – фаза пролиферации, справа – после лечения интерфероном.

Лечение ИГ бета-блокаторами

В последние годы широкое распространение получило лечение инфантильных гемангиом **пропранололом** (неселективный бета-блокатор, используемый в детской практике для лечения сердечной патологии). В 2008

году группа авторов из Франции опубликовала результаты лечения 11 пациентов со сложными гемангиомами [37]. Эффект воздействия пропранолола был обнаружен случайно, после попытки лечения одного из осложнений кортикостероидной терапии – обструктивной гипертрофической миокардиопатии – у ребенка с гемангиомой.

Преимуществами этого вида системной терапии наряду с высокой эффективностью являются простота дозирования, низкая стоимость, а также наиболее низкая частота побочных эффектов препарата. Поэтому сегодня терапия Пропранололом рекомендуется многими специалистами в качестве терапии первой линии для инфантильных гемангиом. В то время как другие методы остаются актуальными для осложненных сосудистых образований, показывающих низкую к нему чувствительность (например, капошиформная гемангиоэндотелиома с синдромом Казабаха-Меритт) [26].

Однако, несмотря на успех этого препарата, показания к назначению системной терапии, в том числе пропранолола, все еще ограничиваются осложненными, распространенными гемангиомами, гемангиомами т.н. «сложной» локализации, а также образованиями с опасностью нарушения важных функций организма (дыхание, зрение, слух и пр.) или наличия выраженного косметического дефекта.

Наиболее значимыми побочными эффектами, наблюдаемыми при получении бета-блокатора, называются брадикардия, снижение артериального давления, гипогликемия и бронхоспазм [38].

Перед началом терапии пропранололом (анаприлином, обзиданом) ребенку необходимо выполнить общеклинические обследования – ОАК, ОА мочи, БАК, анализ крови на сахар, ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ ОБП. Также обязательна консультация кардиолога на предмет отсутствия противопоказаний для лечения бета-блокаторами.

Пропранолол (анаприлин, обзидан) применяется в дозировке 2 мг на кг массы тела ребенка в сутки. Суточная доза делится на 2-3, иногда 4 приема. Терапевтическая доза достигается постепенно – в срок от нескольких дней до нескольких недель. По мере набора веса ребенком дозировка может постепенно увеличиваться. Длительность терапии и критерии окончания лечения окончательно не определены. В процессе лечения необходимо наблюдение кардиолога. Также периодически следует контролировать уровень глюкозы крови, калия.



Рис.16. Слева – девочка 2 мес с ИГ кожи предплечья, справа – 7 месяцев лечения пропранололом.

Имеются также данные об эффективном применении топических бета-блокаторов (Тимолол) для воздействия на поверхностные инфантильные гемангиомы кожи [39,40].

Методика возможного применения местного лечения бета-блокаторами: глазные капли Тимолол 0,5% наносить на гемангиому в виде примочек 2 раза в день или орошения из спрея каждые 8 часов. Длительность лечения 1-4 месяца.



Рис.17 Результат локального применения капель Тимолол 0,5% в течение 2х месяцев.

Также, как и при естественной инволюции ИГ, после лечения системными или топическими бета-блокаторами могут оставаться изменения в виде телеангиоэктазий, участков истонченной кожи или липофиброматозных изменений мягких тканей. Поверхностные плоские сосудистые резидуальные изменения могут успешно долечиваться с применением лазерных технологий (см. раздел Лазерное лечение).

Локальные методы воздействия.

Хирургическое лечение является распространенным методом лечения гемангиом на постсоветском пространстве, даже в фазу активной пролиферации. Однако в зарубежных руководствах данный метод направлен в основном на коррекцию деформаций после завершения инволюции.

Раннее хирургическое лечение локальных образований может быть оправдано в случаях, когда длительное существование косметического дефекта может стать причиной психологического дискомфорта и нарушить социальную адаптацию ребенка, а также при локализациях в зонах, где послеоперационный рубец легко может быть скрыт, например, в естественных складках тела.

Показаниями для иссечения гемангиом в зарубежных руководствах называют также:

- неинволюционирующие гемангиомы (NICH)
- гемангиомы на узком основании
- осложненные гемангиомы (изъязвление, кровотечение, расположение в функционально значимых местах), не отвечающие на медикаментозную терапию и др. [6]

Криотерапия – воздействие на ткань гемангиомы низких температур с целью деструкции образования (как правило применяется жидкий азот и аппараты на его основе). Метод широко распространен из-за невысокой стоимости материалов и оборудования, применяется для лечения локальных поверхностных гемангиом. Преимуществом данной методики называется охлаждающий обезболивающий эффект, недостатками – трудности точной дозировки и отсутствие избирательности в отношении ткани гемангиомы, с чем связано последующие формирование дефектов кожи (рубцы, атрофия кожи или нарушение пигментации) [41].

Склеротерапия, или обкалывание спиртосодержащими препаратами, по причине простоты исполнения процедуры также имеет широкое распространение. После воздействия склерозирующего агента ткань гемангиомы замещается фиброзной тканью [42], что может приводить к некрозу, рубцеванию и деформации тканей, что часто требует последующей хирургической или иной коррекции [43].

Радиотерапия, или облучение на территории Республики Беларусь в настоящий момент не применяется и имеет историческое значение. Деформации скелета, рубцевание, вторичные злокачественные

новообразования в зоне облучения, катаракта и другие серьёзные осложнения послужили отказу от данного метода.

Селективная эмболизация питающих сосудов с последующим хирургическим лечением или без него может применяться для лечения гемангиом печени либо для крупных гемангиом, вызывающих нарушения сердечной деятельности из-за значительного нарушения кровотока [13].

Лечение лазером

Лечение лазером является перспективным направлением в лечении сосудистых аномалий. Лазерное излучение, применяемое для воздействия на различные виды гемангиом и сосудистых мальформаций как правило обладает гемоглобинспецифичностью – способностью в наибольшей степени поглощаться тканями с высокой степенью микроциркуляции, что позволяет относительно селективно воздействовать преимущественно на ткань сосудистого образования.

Выбор лазерного излучения по длине волны или режиму работы позволяет регулировать глубину и силу воздействия, а также определяет желаемый биологический эффект на ткани.

Основные виды лазеров, применяемых в лечении сосудистых аномалий.

Импульсный лазер на жидком красителе (ИЛЖК) с длиной волны 595 или 585 нм является основным лазером для поверхностных сосудистых аномалий – плоских поверхностных гемангиом, резидуальных сосудистых изменений ИГ или капиллярных мальформаций типа «винного пятна». В основе работы лежит принцип чрескожного селективного фототермолиза – избирательная коагуляция мелких сосудов кожи без повреждения окружающих

тканей. Минимальный риск рубцевания после лечения обеспечивается оптимальными показателями поглощения излучения этой длины волны оксигемоглибином, короткой длительностью импульса и эффективным охлаждением кожи - холодным воздухом или напылением из жидкого охлажденного газа. В начальный период развития ИГ применение ИЛЖК кажется оправданным. Однако, при недооценке толщины образования (глубина проникновения излучения ИЛЖК – около 1,5 мм), воздействие на гемангиому в период активного роста может усилить пролиферацию оставшейся части образования, что будет выражаться в ухудшении клинической картины после лазерного лечения. Более обоснованно и эффективно применение лазера для коррекции резидуальных изменений ИГ, после завершения лекарственной терапии или в начале наступления периода инволюции.



Рис.18. Поверхностная гемангиома лица, лечение лазером на жидком красителе, 595нм [6].

Лазер КТР с длиной волны 532 нм использует удвоение частоты импульсного неодимового лазера на гранате (Nd:YAG). Для лечения сосудистых дефектов кожи используется длительность импульса 2-50 мсек [6].

Зеленое излучение КТР-лазера достаточно хорошо поглощается гемоглобином крови, но имеет небольшую глубину проникновения – до 1 мм. Показан для лечения поверхностных телеангиоэктазий, может быть эффективен для коррекции «винных пятен» при их неглубоком расположении.

Импульсный Nd: YAG-лазер с длиной импульса 2-10 мсек имеет бóльшую глубину проникновения по сравнению с КТР лазером и лазером на красителе, но и бóльшую опасность повреждения кожи из-за высокого коэффициента поглощения водой [44]. Поэтому для предупреждения повреждения эпидермиса необходимо применять эффективное охлаждение поверхностного эпителия.

Nd: YAG - лазер с CW (непрерывным) режимом работы не нашел применения в косметологии из-за слишком обширной зоны повреждения тканей. Однако, именно эти свойства дают преимущество перед другими лазерами при интерстициальном воздействии, а с применением определенных техник охлаждения и компрессии глубина зоны коагуляции может достигать 3см. Так, например, Берлиен Х.-П. в книге *R.Mattassi и др. Hemangiomas and Vascular Malformations (2009)* описывает методику воздействия неодимовым лазером с непрерывным режимом излучения на ИГ в фазу пролиферации через прозрачный кубик льда. Образующийся за счет таяния льда слой воды защищает кожу от повреждения, при этом сфокусированный луч лазера проникает вглубь гемангиомы, вызывая реакцию составляющих ее капилляров в виде васкулита, что не коагулирует ткань гемангиомы, но позволяет прекратить рост и индуцировать инволюцию.

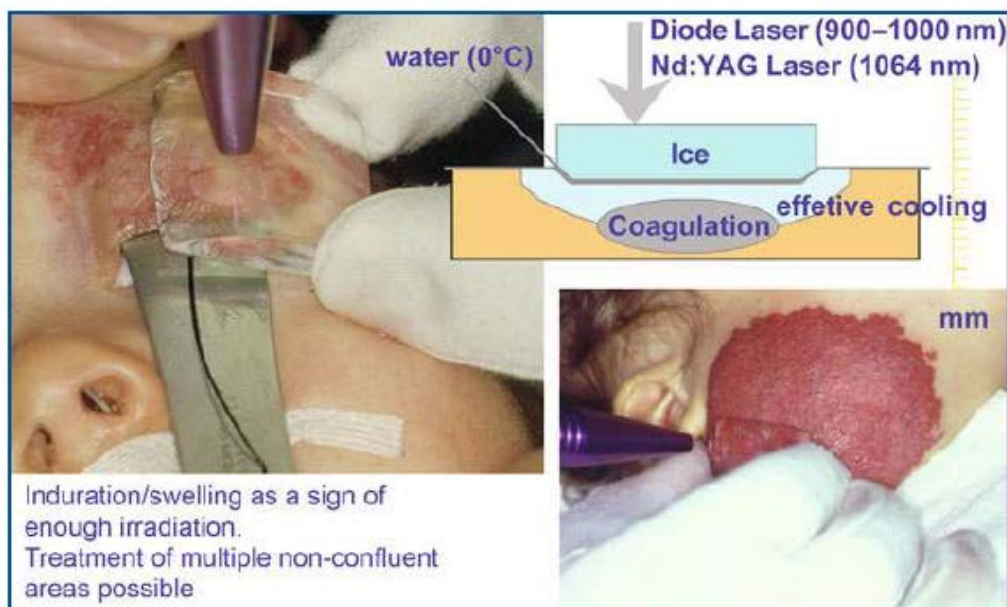


Рис.19. Техника охлаждения и компрессии с помощью кубика льда [6].

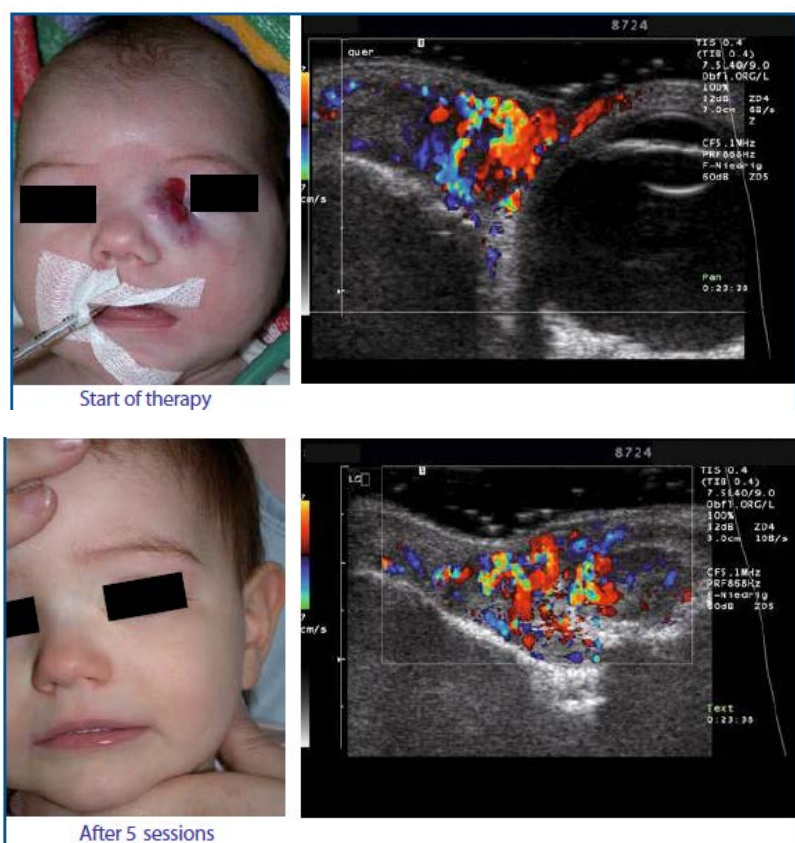


Рис.20. Результат лечения инфантильной гемангиомы CW Nd: YAG – лазером с применением кубика льда [6].

Таким образом, лазерные технологии в лечении гемангиом и других сосудистых образований является перспективным и многогранным методом локального воздействия. Важно знать особенности клинического течения различных видов сосудистых патологий для определения способа, необходимости и сроков использования лазерных методик. И, если для ИГ лазеры могут применяться как альтернативный метод, то для некоторых других сосудистых дефектов кожи, например, «винных пятен», лазерное воздействие является «золотым стандартом» лечения на данный момент [45].

Сосудистые мальформации.

Вторая группа сосудистых аномалий – **сосудистые мальформации** – представляет собой локальные дефекты васкулогенеза (процесса образования и развития сосудов), возникшие в эмбриональном периоде на различных этапах. В отличие от сосудистых опухолей сосудистые мальформации имеют неактивный эндотелий, они не способны к регрессии и, как правило, увеличиваются в объеме пропорционально росту ребенка. Существенные изменения размера и клинических проявлений этих образований могут наблюдаться по ряду причин – гормональные изменения, травма, воспаление, тромбоз и пр. [46] Сосудистые мальформации в соответствии с классификацией ISSVA (см.табл. 1) разделяются по гемодинамическим характеристикам и по типу аномальных сосудов.

Также среди специалистов, работающих с этой группой сосудистых аномалий (сосудистые хирурги, интервенционные радиологи, специалисты лучевой диагностики), широкое распространение получила Гамбургская классификация, принятая в 1988г. на 7м международном симпозиуме ангиохирургов в Гамбурге (Германия). В соответствии с этой классификацией сосудистые мальформации разделяются на 5 типов в зависимости от преобладания сосудистого компонента (аналогично вышеприведенной классификации ISSVA) - артериальные, артериовенозные, венозные, лимфатические и смешанные

(гемолимфатические). Кроме этого в каждом из типов по анатомическому принципу и в зависимости от периода эмбриогенеза, в котором произошло нарушение развития сосудистой системы, выделяют две формы - **внестволовую** (нарушение произошло на ранней стадии эмбриогенеза) и **стволовую** (нарушение развития формирования сосудистой системы произошло в более позднем периоде).

Внестволовые формы сосудистых мальформаций развиваются на т.н. ретикулярной стадии внутриутробного развития сосудистой системы и являются остатками эмбриональной ткани. Они сохраняют характеристики мезенхимальных клеток (ангиобластов), что выражается в способности к росту под влиянием внешних (операция, травма) или внутренних (половое созревание, беременность и др.) факторов и имеют высокую вероятность рецидивов, особенно после неадекватного лечения. Внестволовые сосудистые мальформации могут быть представлены в виде инфильтративных образований, диффузно расположенных в тканях, или локализованных, сдавливающих близлежащие структуры.

Именно с внестволовыми формами сосудистых мальформаций в виде объемных образований приходится сталкиваться врачам хирургических специальностей – хирургам, онкологам, челюстно-лицевым хирургам. Так, различные виды «лимфангиом» - это лимфатические мальформации, «гемолимфангиомы» в соответствие с современными представлениями – гемолимфатические, или венозно-лимфатические (лимфатико-венозные) мальформации, а привычные понятия «кавернозная гемангиома», а также межмышечная и внутримышечная гемангиомы представляют собой различные разновидности наиболее распространенной – венозной мальформации.

Стволовые сосудистые мальформации формируются на более поздней стадии эмбрио- и васкулогенеза, в период образования крупных сосудов. Они не способны к росту и пролиферации и имеют минимальный риск рецидива после лечения. Однако, существование таких форм сосудистых аномалий часто связано с серьёзными гемодинамическими нарушениями. Анатомически

стволовые формы сосудистых мальформаций могут быть представлены сужением (стеноз, атрезия и пр.) или расширением (аневризма, эктазия) основного ствола сосуда, а также наличием дополнительных эмбриональных сосудов.

Сосудистые мальформации составляют одну из сложнейших проблем практической медицины. Их клинические симптомы крайне многообразны, от бессимптомного «родимого пятна» до молниеносно развивающейся сердечной недостаточности. Соотнесение всего разнообразия симптомов с наличием какого либо вида сосудистой мальформации может быть непростой задачей даже для опытного клинициста. Трудности в диагностике и лечении сосудистых мальформаций связаны прежде всего с редкостью и разнообразием данной патологии. Если среднестатистический врач видит только несколько пациентов в год с сосудистыми мальформациями, невозможно иметь достаточный опыт для диагностики и выбора оптимальной тактики.

Традиционно пациентами с сосудистыми мальформациями занимаются врачи хирургических специальностей. Однако, полная резекция мальформаций часто невозможна и связана с опасными осложнениями. Часто наблюдаются рецидивы или даже ухудшение после таких вмешательств.

И, несмотря на развитие за последние десятилетия возможностей точной диагностики, а также хирургической техники, в тактике ведения сосудистых мальформаций в данный момент имеют большое значение различные интервенционные малоинвазивные методы лечения, такие, как эмболизация, склерозирование, а также лечение лазером.

Эпидемиология.

По данным разных авторов распространенность сосудистых мальформаций около 1,2-1,5 %. Из них около половины – венозные мальформации, больше одной трети – артериовенозные и около 10% - лимфатические мальформации [6].

«Винные пятна», или Nevus flammeus, имеет 3 человека на 1000 населения (0,3%).

Лимфатические мальформации встречаются более редко, по разным данным 1:10 000-16 000 новорожденных.

Принято считать, что, в отличие от сосудистых опухолей, сосудистые мальформации встречаются одинаково часто у мальчиков и девочек. Есть данные, что артериовенозные шунты почти в 4 раза чаще встречается у девочек.

Этиология

Сосудистые мальформации представляют собой локализованные, структурные аномалии сосудистой системы, возникающие из-за дефектов развития во время процессов васкуло-, ангио- и лимфангиогенеза [47].

Наряду со спорадическими случаями, часто наблюдаются наследственные формы некоторых видов сосудистых аномалий, иногда в комбинации с другой патологией, так называемые синдромы.

Изучение генетических нарушений при сосудистых мальформациях вносит важный вклад в точную диагностику и выбор адекватного лечения, а также выявляет потенциальные терапевтические мишени [51].

Клинические проявления.

Клинические проявления сосудистых мальформаций зависят от вида, локализации, размера мальформаций, а также от наличия или отсутствия осложнений.

В отличие от инфантильных гемангиом сосудистые мальформации не имеют «фазности» течения и не обладают способностью к инволюции.

В большинстве случаев сосудистые мальформации проявляются с рождения, а иногда обнаруживаются уже во время пренатальной УЗИ диагностики. Как правило, размер мальформации увеличивается пропорционально росту ребенка или немного его опережая. Резкое клиническое

ухудшение (увеличение размеров, боль, тромбоз, кровотечение) может наступать в ответ на травму, инфекцию или гормональные изменения.

Часто сосудистые мальформации являются симптомом различных генетических синдромов, знание симптомокомплекса которых позволяет выявить сопутствующую патологию и предупредить осложнения.

Из-за хронически существующего нарушения кровообращения, особенно в зоне конечностей, с возрастом увеличивается частота трофических и инфекционных осложнений.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика инфантильной гемангиомы и сосудистых мальформаций.

	ИГ	Сосудистые мальформации
Возраст выявления	младенческий (0-12 мес)	любой
Течение заболевания	Стадийное: пролиферация...инволюция	Пропорциональный рост или медленное ухудшение
Распределение по полу	Девочки в 3-4 раза чаще	1:1
Морфология	Активная пролиферация эндотелиальных клеток, большое количество мастоцитов, утолщенная основная мембрана. Различия по фазам развития.	Нормальная пролиферация эндотелия, нормальное количество мастоцитов, обычная толщина основной мембраны. Различия в зависимости от типа мальформации.
ИГХ	GLUT-1 положит.	GLUT-1 отрицат.
Факторы, провоцирующие рост	неизвестны	Травма, гормональные изменения
МРТ-характеристика	Опухоль с четкими контурами с (гипоинтенсивными) участками потери сигнала	Гиперинтенсивные участки на T2-взвешенных изображениях при ВМ и ЛМ, участки потери сигнала без паренхиматозного накопления контраста при АВМ

Методы диагностики.

Разнообразие клинических форм и видов сосудистых мальформаций обуславливает разнообразие методов визуализации и уточнения диагноза.

Из неинвазивных методов для определения распространенности мальформации и типа кровоснабжения наиболее ценными являются УЗИ с дуплексным сканированием, компьютерная и магнитно-резонансная томография. В некоторых случаях может быть полезной обычное рентгенологическое исследование, на котором можно выявить флеболиты при венозных мальформациях, поражение мальформациями костей, а также изменение длины и толщины костей.

По данным зарубежных литературных источников, определенную роль в подтверждении различных сосудистых аномалий, а также в уточнении анатомии играют радиоизотопные методы исследования – WBBPS (whole body blood pool scintigraphy), лимфосцинтиграфия для диагностики лимфатических мальформаций и трансартериальная легочная перфузионная сцинтиграфия для выявления шунтов [6]. Данные исследования на территории РБ не выполняются.

Наиболее точное представление о распространенности и анатомии сосудистой мальформации дают такие инвазивные методики, как ангио- и флебография.

Артериовенозные мальформации

АВМ – это патологическая связь между венами и артериями, обычно врождённая. Эта патология широко известна из-за её возникновения в центральной нервной системе, но она может сформироваться в любом месте организма. В артерио-венозных мальформациях, чаще всего, отсутствует капиллярная сеть, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен.

Клиническая картина АВМ зависит от размеров и расположения. Наиболее распространенные симптомы – боль, прогрессирующая невралгия или парез, объемное образование – теплое на ощупь и пульсирующее при поверхностном расположении, изъязвление, кровотечение, нарушение функции конечностей, хромота.

Основным методом лечения артериовенозных мальформаций является **хирургическое лечение**, однако, радикальное хирургическое лечение возможно в немногих случаях. Часто хирургическому вмешательству предшествует **эмболизация**, что позволяет снизить кровопотери во время операции и упростить её технически.

В настоящий момент для эмболизации применяется большое разнообразие веществ, материалов и устройств, позволяющее планировать лечение для АВМ разной локализации.

Лазерные технологии при артериовенозных мальформациях имеют вспомогательное значение.

Венозные мальформации

По некоторым данным встречаются у 1 из 10 000 [48]. Чаще локализуются на нижних конечностях (около 40% случаев), а также на лице, туловище и верхних конечностях. В ряде случаев могут сочетаться с капиллярными или лимфатическими мальформациями. Наиболее распространенными осложнениями называются боль, тромбофлебиты, кровотечения и различие в длине конечностей.

По анатомическому расположению могут быть интрадермальными, подкожными, внутри- или межмышечными, внутрисуставными, также могут располагаться во внутренних органах.

Клинически венозные мальформации обычно представлены мягкой, легко сжимаемой опухолевидной массой фиолетового цвета, увеличивающейся при физическом напряжении или при определенном положении тела.



Рис.22 Слева – интрадермальная ВМ шеи, подбородочной области, справа – подкожная ВМ н\3 задней поверхности бедра.

В лечении венозных мальформаций основная роль принадлежит склерозирующей терапии. Как правило, это различные спиртосодержащие жидкости, вводимые инъекционно и повреждающие эндотелий патологических сосудов.

Особого внимания заслуживает метод, предложенный Лоренцо Теззари для склерозирования варикозных вен в 2001г. с формированием микропенны из спиртосодержащей жидкости. Склерозирующее вещество в виде микропенны равномерно распределяется по всей эндотелиальной выстилке с одинаковой концентрацией, а наличие воздуха в склерозирующей смеси позволяет легко контролировать введение и распределение препарата с помощью УЗИ. Для этой методики чаще всего применяется Полидоканол, или Этоксисклерол, содержащий в составе местный анестетик.

При локальных венозных мальформациях также может применяться **хирургическое лечение.**

Лечение лазером.

При поверхностных венозных мальформациях возможно применение неодимового лазера в режиме CW с защитой кожи с помощью льда, с

мощностью излучения больше, чем при лечении инфантильной гемангиомы. Результаты такого воздействия сравнимы с результатами склерозирования.

На более глубокие мальформации можно воздействовать с помощью интерстициальной техники.

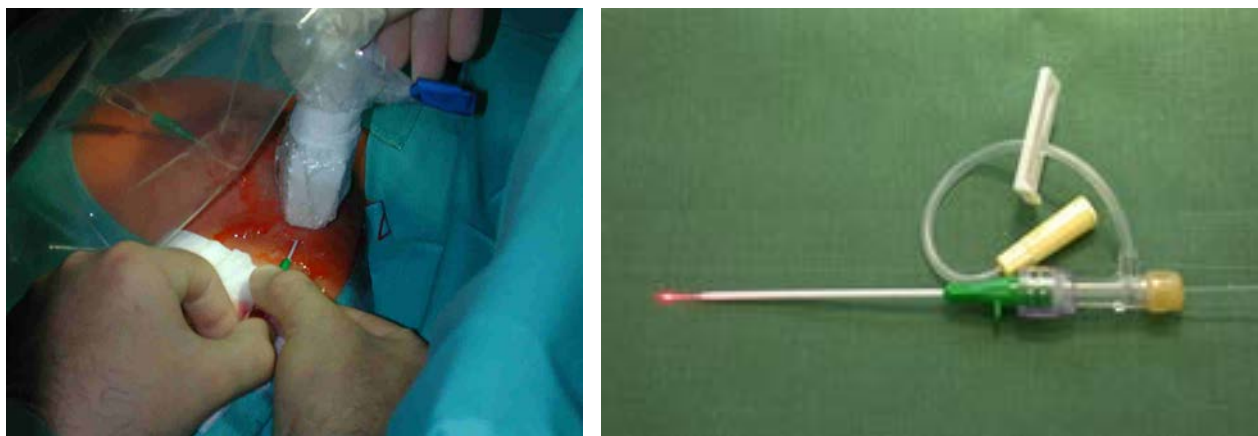


Рис. 26. Слева - техника интерстициальной лазерной коагуляции под УЗИ-контролем, справа – устройство для проведения световода в ткань (игла и коннектор)[6]

Отдельную, сложнокурабельную проблему представляют венозные мальформации, содержащие в себе лимфатический компонент (**лимфатико-венозные мальформации, или гемолимфангиомы**). Частое сочетание венозного и лимфатического компонента в сосудистых пороках развития обусловлено общностью эмбриогенеза [47].

Особенно тяжелые случаи, как для жизни ребенка, так и для возможностей лечебного воздействия, представлены распространёнными лимфатико-венозными мальформациями.



Рис.27. Ребенок 4 года с распространенной лимфатико-венозной мальформацией забрюшинного пространства, нижней конечности.

Капиллярные мальформации.

Капиллярные мальформации клинически представляют собой сеть расширенных, извитых, видимых глазом, патологических сосудов, имеющих уже при рождении ребенка.



Рис.28. Локальная капиллярная мальформация кожи надплечья.

Также существуют так называемая abortивная форма капиллярных мальформаций – невус Унна (**salmon patch, nevus simplex, stork bite** – «**поцелуй аиста**») – светлорозовое пятно в области затылка, лба или на веках. Встречается у 70% новорожденных. В большинстве случаев бледнеет и становится незаметным до 2х-3х лет. В случаях abortивного течения лечения не требует. При персистировании в более старшем возрасте с эстетической целью может лечиться лазером.



Рис.29. Salmon patch или nevus simplex у новорожденного.

Наиболее значимым видом капиллярных мальформаций являются «**винные пятна**», или **капиллярные ангиодисплазии (КАД)**, в которых определяется лишь изменение цвета кожи с её утолщением или без. Расширенные капилляры настолько малы, что невооруженным глазом не идентифицируются. В современной мировой литературе активно обсуждается вопрос о том, что так называемый *Nevus flammeus* («винные пятна») не является на самом деле пороком развития капилляров кожи, а возникает вследствие нарушения кожной иннервации и неспособности к вазоконстрикции. Этим можно объяснить часто сегментарное расположение «винных пятен», рецидивы после лазерного лечения (неоваскуляризация) и некоторые другие особенности.

Клинически у ребенка с рождения имеется участок изменённой кожи красных оттенков (от розового до темно-фиолетового, расположенный чаще всего на лице. С возрастом участок изменённой кожи может в разной степени

гипертрофироваться. Также часты случаи возникновения бугристых образований типа ПГ на фоне «винного пятна».

Исторически в лечении КАД с различной долей успеха применялись хирургическое лечение, ионизирующее облучение, криотерапия, дермабразия и даже татуаж. С развитием эры лазерных технологий «винные пятна» стали одними из первых сосудистых аномалий, подходящих для лазерного воздействия из-за поверхностного расположения и незначительной толщины. С хорошими результатами в лечении *Nevus flammeus* ранее применялись аргонный лазер, лазер на парах меди или александритовый. В настоящий момент «золотым стандартом» лечения капиллярных мальформаций типа «винного пятна» является лазер на жидком красителе Родамин с длиной волны 595нм. Данный вид лечения отличается оптимальным соотношением эффективности и наименьшей вероятностью таких осложнений, как рубцевание или нарушение пигментации кожи.

Результат лазерного лечения «винных пятен» значительно лучше в раннем возрасте. Лечение может и должно начинаться уже в возрасте до 1 года [49]. Это обусловлено более тонкой кожей, малым количеством пигмента в ней.



Рис.31. Ребенок с винным пятном а – до лечения, с – после 8-ми сеансов лечения лазером. Для защиты глаз и внутриоперационного обследования (офтальмотонометрия) необходима общая анестезия [6].

Лимфатические мальформации.

В соответствии с классификацией ISSVA среди лимфатических мальформаций выделяют:

- **простые лимфатические мальформации** (лимфангиомы), представляющие собой локализованную ткань, состоящую из кист разного размера
- **генерализованные лимфатические аномалии** (диффузный лимфангиоматоз)
- **ЛМ в составе Горам-Стаут синдрома** (синдром «исчезающей кости»)
- **первичные лимфедемы**
- и др.

В данном разделе речь пойдет преимущественно о простых лимфатических мальформациях как наиболее распространенных.

Эпидемиология.

Простые лимфатические мальформации (лимфангиомы) составляют около 4% в доле сосудистых новообразований и менее 6 % доброкачественных опухолей у детей. В некоторых источниках приводятся данные о частоте 1 случай на 6 - 16 тыс. рожденных живыми.

Классификация.

Анатомически лимфатические мальформации (лимфангиомы) представляют собой жидкость-содержащие полости, выстланные эндотелием, и, в зависимости от размера полостей, могут быть разделены на микрокистозные, макрокистозные и смешанные. Часто у одного пациента можно наблюдать различные сочетания с другими сосудистыми аномалиями (расширение прилежащих вен, наличие аномальных вен и/или капиллярной мальформации кожи) [23]



Рис.32. Поверхностная микрокистозная (капиллярная) ЛМ, lymphangioma circumscriptum. Часто возникает над имеющейся (имевшейся) лимфангиомой в мягких тканях.

75 % лимфангиом локализируются в зоне «голова-шея», также большую группу составляют лимфангиомы ретроперитонеального пространства. Часто встречаются комбинированные варианты, например «шея-средостение» или «забрюшинное пространство-нижняя конечность» [52].

Основной клинический признак – наличие объемного образования. Обычно ЛМ выявляются при рождении или в раннем детском возрасте, иногда обнаруживаются после травмы или инфекции у лиц более старшего возраста. В таком случае судить о врожденном характере образования достаточно сложно. Бурного роста, как правило, не наблюдается. За исключением случаев резкого увеличения в ответ на различные воспалительные процессы, когда процесс можно «купировать» противовоспалительным лечением.

При расположении ЛМ в функционально-значимых зонах при резком увеличении в размерах могут приводить к серьезным осложнениям (сдавление верхних дыхательных путей, экзофтальм, макроглоссия и др.)



Рис.33. Слева – ребенок с кистозной лимфатической мальформацией дна полости рта, после неоднократных хирургических вмешательств, трахеостомирован, справа – ребенок с кистозной лимфангиомой шеи, средостения.

Диагностика.

Основным методом диагностики лимфангиом является УЗИ. При недоступных УЗИ локализациях (грудная клетка) и большом распространении большую диагностическую ценность имеет МРТ. В сомнительных случаях возможно проведение цитологическое исследование аспирата образования, а также гистологическое исследование операционного материала.

Лечение

Общепринятым способом лечения всех разновидностей простой ЛМ, за исключением кожной лимфангиомы, в настоящее время является хирургическое иссечение. Однако, из-за инфильтративного характера поражения, обширности и тесной связи с важными анатомическими структурами радикальное хирургическое лечение, в случаях, когда оно представляется возможным, связано со значительным риском осложнений, существенными рубцовыми деформациями и большим количеством рецидивов.

Неудовлетворительные косметические и функциональные результаты хирургического лечения заставляют искать другие методы лечения этого заболевания. Широкое распространение получили разнообразные методы инъекций склерозирующих препаратов (доксциклин, блеомицин) [53].

ОК-432

В 60-е годы в Японии был разработан иммуностимулятор ОК-432, или Пицибанил – препарат, представляющий собой лиофилизат низковирулентного пиогенного стрептококка группы А, инкубированного с пенициллином, который применялся для адьювантной терапии рака лёгких и желудка. И, хотя применение данного препарата существенно не улучшило выживаемость у данной группы больных, эффективность его при внутриплевральном и внутрибрюшинном введении, когда не только существенно приостанавливалось распространение злокачественных клеток, но и продукция жидкости в этих полостях, по-видимому, навело на мысль о его склерозирующих свойствах и в 1986 году детский хирург из Японии Огита и соавторы доложили об эффективном и безопасном лечении кистозной формы лимфангиом у 46 пациентов, из которых успешными оказались 43 случая и общий ответ на лечение составил 93,5%.

В настоящее время опубликованы результаты лечения пациентов с лимфангиомами возрастом от периода новорожденности до 70 лет во многих странах (Япония, Корея, Италия, Финляндия, Дания, Швеция, Канада, Соединенные Штаты Америки и др.). Эффективность лечения при кистозной форме лимфатической мальформации составляет от 70 до 90 и выше % [54,55].

Механизм действия.

Ещё в 1996г. автор методики изучил клеточный состав и популяции лейкоцитов, а также продукцию цитокинов в аспирате кистозных лимфангиом до и после введения препарата у 6 пациентов с последующим хорошим ответом на лечение.

Было выявлено значительное увеличение количества активизированных лимфоцитов и повышение уровня таких биологически активных веществ как фактор некроза опухолей, интерлейкин и др.

На основании полученных данных был сделан вывод, что местное применение Пицибанила при лимфангиомах вызывает воспалительный ответ, который индуцирует продукцию цитокинов, таких как ФНО и различные интерлейкины, которые в свою очередь способствуют активации макрофагов и др. клеток, участвующих в воспалении, а также повышают проницаемость эндотелиальных клеток. Все эти процессы приводят к улучшению лимфооттока, что уменьшает размер полостей лимфатической сосудистой ткани [56].

Применение Пицибанила в терапии кистозных лимфангиом не повреждает кожу над образованием, окружающие структуры и ткани, что позволяет получить наилучший косметический результат и не создает в последующем трудностей при выполнении операций в случае недостаточной эффективности нехирургического лечения.

Побочные эффекты в виде повышения температуры тела, увеличения и уплотнения образования в месте инъекций, гиперемии и болезненности иногда требуют назначения жаропонижающих и обезболивающих препаратов.

Техника процедуры достаточно проста: выполняется пункция образования под УЗИ-контролем, в местах расположения наиболее крупных кист, аспирируется содержимое кисты, через ту же иглу вводится раствор Пицибанила в количестве примерно равном объему полученной из кисты лимфы (раствор готовится из расчета 0,05-0,1 КЕ\мл физиологического раствора). Максимальная разовая доза составляет 2 КЕ. Дозировка и концентрация вводимого раствора может зависеть также от возраста ребенка и клинических проявлений ЛМ.



Рис.36. Слева – ребенок с локальной кистозной лимфангиомой шеи, 1й день после инъекции Пицибанила, справа – через 6 месяцев после одной инъекции Пицибанила. По УЗИ образование не определяется.

В России для лечения микрокистозных форм лимфангиомы успешно применяется метод **СВЧ-гипертермии**. Применение СВЧ - воздействия для деструкции лимфангиомы основано на эффекте нагрева гидрофильных тканей в переменном электромагнитном поле. Совместное использование СВЧ-гипертермии со склеротерапией приводит к потенцированию эффекта. [57]

Лазерное лечение.

В лечении лимфангиом, расположенных в мягких тканях, может применяться интерстициальная или интралюминальная лазерная коагуляция, заключающаяся в воздействии на ткань или на внутреннюю оболочку лимфатических полостей введенным через иглу или катетер лазерным световодом. Также при поверхностной мелкокистозной лимфангиоме (lymphangioma circumscriptum) кожи или слизистых оболочек возможно применение CO₂-лазера.

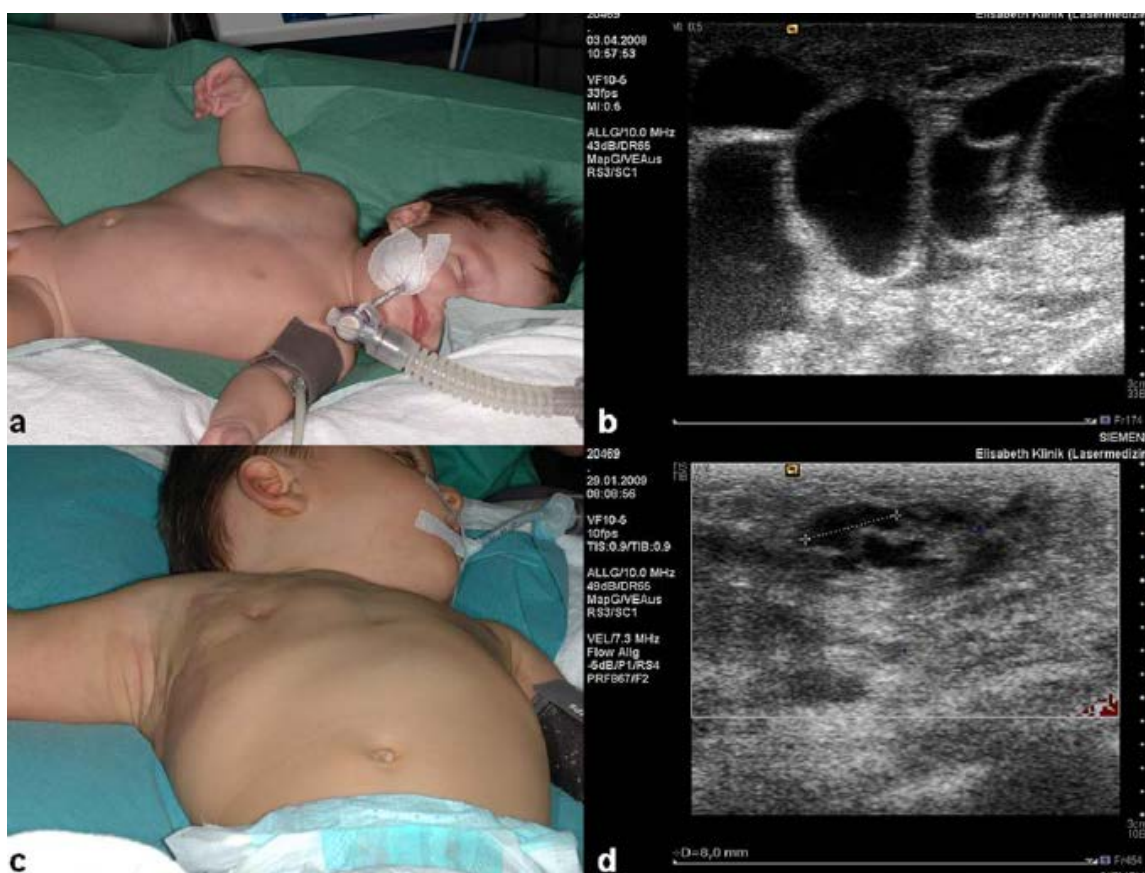


Рис. 37. а- ребенок с кистозной лимфангиомой грудной стенки, b – УЗ-картина до лечения, с – после 3-х сеансов интерстициальной лазерной коагуляции, d – УЗ-картина после лечения [58].

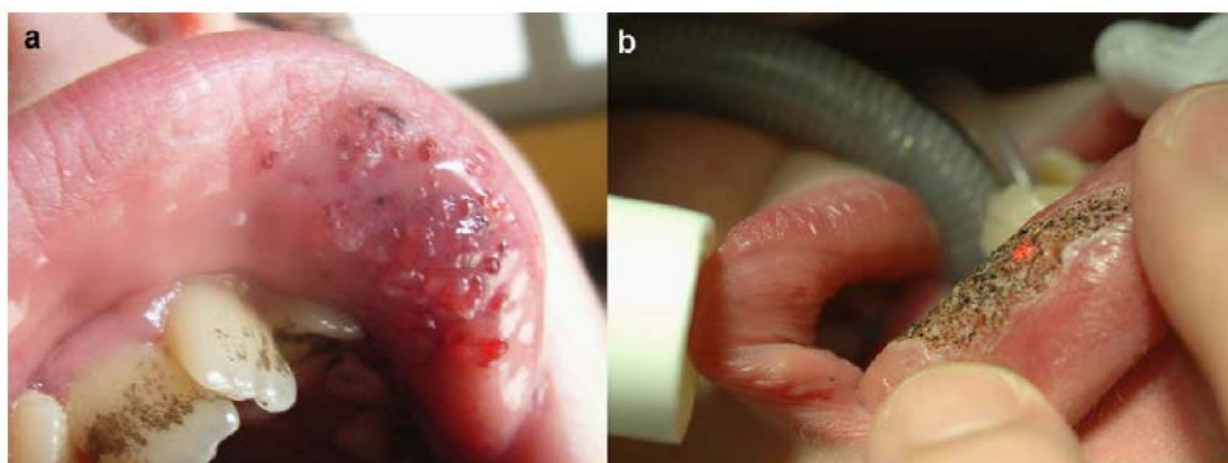


Рис. 38. Лимфангиома слизистой губы – слева, справа - лечение CO2-лазером [58].

Сосудистые мальформации, сочетающиеся с другими аномалиями (синдромы)

Ряд пациентов имеют комбинацию нескольких видов сосудистых мальформаций, а также может иметь место сочетание одного или нескольких видов сосудистых аномалий с другой патологией. Такие врожденные комплексные состояния принято объединять в синдромы, например, синдром Клиппеля-Треноне, синдром Штерге-Вебера, Мафуччи синдром и др. Следует помнить, что, в свете современных знаний и приведенных выше классификаций, подобные термины не отражают этиологические, анатомические и эмбриологические особенности составляющих синдром аномалий. Часто эпонимы (здесь - заболевание, названное по имени человека, впервые описавшего его) могут дезориентировать в отношении дефектов, лежащих в основе заболевания, поэтому при постановке такого диагноза важно знать все возможные компоненты синдрома и ориентировать пациента на обследование и лечение у соответствующих специалистов [50].

Ниже представлены наиболее распространенные, известные и клинически-значимые синдромы.

Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера

характеризуется триадой патологических изменений: распространенная капиллярная мальформация кожи («винное пятно»), варикозно-расширенные вены и гипертрофия мягких тканей и/или костей. Указанные изменения чаще всего касаются конечностей. Также может присутствовать артериовенозная мальформация (синдром Паркса Вебера).





Синдром Штерге(Sturge) - Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз) характеризуется сегментарно расположенной капиллярной мальформацией кожи лица, глаукомой и лептоменингеальными ангиомами. В зависимости от расположения и распространенности ангиом головного мозга могут наблюдаться различные неврологические проявления – гемипарез, гемианопсия, судорожные приступы и др.

Сервель – Марторель синдром – ангиоостеогипотрофический синдром. Имеет только два признака – венозная мальформация и гипотрофия пораженной конечности.

Мафуччи синдром. Признаки развиваются в детском или подростковом возрасте – множественные энхондромы, чаще в мелких костях конечностей, и венозная мальформация. Могут также присутствовать множественные веретенноклеточные гемангиомы. У пациентов с синдромом Мафуччи также имеется высокий риск развития опухоли ЦНС, яичников, поджелудочной железы.



Синдром Бина (Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome) характеризуется



множественными небольшими венозными мальформациями, чаще всего поражающими кожу и желудочно-кишечный тракт. Сосудистые элементы кожи чаще синеватого цвета, выступающие над поверхностью, легко сдавливаемые при нажатии. Синдром Бина чаще имеет спорадический характер, однако, описаны случаи аутосомно-доминантного наследования. Из-за наличия множественных сосудистых образований ЖКТ, склонных к

кровоточивости, у пациентов часто наблюдается хроническая анемия, реже – острые кровотечения.

CLOVES синдром – редкое врожденное состояние, характеризующееся комбинацией сосудистых аномалий, липоматоза, скелетных деформаций и эпидермальных разрастаний на коже (эпидермального невуса). Название синдрома является аббревиатурой от **Congenital Lipomatous Overgrowth,**



Vascular Malformations, Epidermal Nevis, Spinal/Skeletal Anomalies/Scoliosis (от англ. – *врожденные липоматозная гипертрофия, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, позвоночно-спинномозговые аномалии\ сколиоз*). Клинические проявления синдрома отличаются большим разнообразием в зависимости от локализации и распространенности отдельных аномалий. Причиной указанных изменений называют соматическую активирующую мутацию гена **PIK3CA**, участвующего в регуляции пролиферации и гибели клеток.

Заключение.

Знание природы сосудистых образований (способность к спонтанной инволюции инфантильной гемангиомы и относительно стабильное состояние сосудистых мальформаций) может позволить врачам всех специальностей в большинстве случаев получить наилучший результат и избежать возникновения осложнений при правильном выборе тактики лечения. Данное утверждение может быть реализовано только при условии тщательного уточнения диагноза при помощи изучения анамнеза, анализа клинических данных и применения специальных инструментальных и лабораторных методов исследования при необходимости.

Следует отметить, что на постсоветском пространстве до сих пор не существует единого подхода к терминологии, диагностике и лечению сосудистых аномалий. Часто имеет место хаотичное применение всех существующих методов лечения сосудистых образований ко всем разновидностям этой патологии без предварительного уточнения её вида, стадии и распространенности, что может приводить к неблагоприятным косметическим и функциональным результатам.

Так, например, применение местных способов воздействия (криодеструкция, склерозирование или лечение лазером с небольшой глубиной проникновения) в отношении глубокой, быстрорастущей инфантильной гемангиомы критической локализации, например, на лице, скорее всего не остановит быстрый рост опухоли, а вероятные осложнения – изъязвление, некроз и рубцевание - приведут к деформации контуров лица.

Назначение системной терапии при распространенных сосудистых мальформациях, предполагая их неопластический характер и отождествляя их с гемангиомами, не только не приведёт к их излечению, но и может осложниться возникновением необратимых побочных эффектов применения лекарственных препаратов.

При распространенных объемных сосудистых образованиях, затрагивающих важные анатомические структуры, адекватное хирургическое лечение не всегда возможно без угрозы развития серьезных осложнений или плохого эстетического результата. В таком случае, лечение должно быть направлено на уменьшение объема образования и улучшение качества жизни за счет избавления от патологических симптомов – боль, ограничение движений в суставах, нарушение зрения или дыхания и пр.

Попытки хирургического лечения заведомо неоперабельных образований в зоне расположения важных анатомических структур (дыхательные пути, сосудисто-нервный пучок, орбита) могут вызвать серьёзное нарушение функции этих структур и привести к глубокой инвалидизации ребенка.

В целом, в педиатрической практике применение малоинвазивных методов лечения приводит к меньшему количеству осложнений, лучшему функциональному результату, улучшению качества жизни и возможности лечить сопутствующую патологию при поражении нескольких органов или систем. Всё это помогает создать условия и тщательно спланировать объемное хирургическое вмешательство при его необходимости в последующем, существенно снизив риск возникновения осложнений. Кроме того, локальная терапия в большинстве случаев может сочетаться с системными методами медикаментозного воздействия, дополняя их.

Литература:

1. Virchow, R. Angiome. [In:] Die krankhaften Geschwülste// Verlag von August Hirschwald, Berlin. -1863. -pp.306-425.
2. Edgerton, M.T. The treatment of hemangiomas with special reference to the role of steroid therapy// Ann.Surg. -1976. – 183:pp.517-532.
3. Mulliken, J.B., Glowacki, J. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics// Plastic and Reconstructive Surgery. -1982. -69(3): pp.412-420.
4. Enjolras, O., Wassef, M., Chapot, R. Introduction: ISSVA Classification. [In:] Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations// Cambridge University Press. - 2007.
5. Takahashi, K., Mulliken, J.B., Kozakewich, H.P.W., et al. Cellular Markers That Distinguish the Phases of Hemangioma during Infancy and Childhood// J. Clin. Invest. -1994. -93:pp.2357-2364.
6. Mattassi, R., Loose, D.A., Vaghi, M. (Eds.) Hemangiomas and Vascular Malformations. An Atlas of Diagnosis and Treatment// Springer Verlag, Italy. - 2009.
7. Yu, Y., Flint, A.F., Mulliken, J.B., et al. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma// Blood. –2004. -103(4):pp.1373-1375.
8. Yu, Y., Fuhr, J., Boye, E., et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution// Stem Cells. -2006. -24(6):1605-1612.
9. North, P.E., Waner, M., Mizeracki, A., et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta// Arch Dermatol. -2001. -137(5):pp.559-570.
10. Burton, B.K., Schulz, C.J., Angle, B., et al. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS)// Prenat Diagn. -1995. -15(3):pp.209-214.
11. Mulliken, J.B., Bischoff, J., Kozakewich, H.P.W. Multifocal Rapidly Involuting Congenital Hemangioma: A Link to Chorangioma// Am J of Medical Genetics. -2007, -143A:pp.3038–3046.
12. Kilcline, C., Frieden, I.J. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature// Pediatric Dermatology. -2008. - 25(2):pp.168–173.
13. Enjolras, O., Riche, M.C., Merland, J. J., et al. Management of Alarming Hemangiomas in Infancy: A Review of 25 Cases// Pediatrics. -1990. - 85:pp.491-498.
14. Antaya, R.J., James, W.D, Ortonne, J.P. Infantile Hemangioma. Review article. Updated: Apr 24, 2015. - <http://emedicine.medscape.com>

15. North, P.E, Waner, M., Mizeracki, A. et al. GLUT I: A Newly Discovered Immunohistochemical Marker for Juvenile Hemangiomas// Human Pathology. -2000. -31(1):pp11-22
16. Jacobs, A.H. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion// Calif Med. -1957. -86(1):pp.8-10.
17. Hidalgo, I., Martinez, F., Grau, C., et al. Abortive or Minimal-Growth Hemangiomas. A Review of 14 Cases// Actas Dermosifiliogr. -2012. -103:pp.246-250.
18. Suh, K.Y., Frieden, I.J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series// Arch Dermatol. -2010. -146(9):pp.971-976.
19. Krol, A., MacArthur, C.J. Congenital Hemangiomas. Rapidly Involuting and Noninvoluting Congenital Hemangiomas// Arch Facial Plast Surg. – 2005. – 7(5):pp.307-311.
20. Mulliken, J.B., Enjolras, O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links// J Am Acad Dermatol. -2004. -50:pp.875-882.
21. Baselga, E., Cordisco, M.R., Garzon, M., et al. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series// British Journal of Dermatology. – 2008.- 158: pp.1363–1370.
22. Alberola, F.T., Betlloch, I., Montero, L.C., et al. Congenital tufted angioma: Case report and review of the literature// Dermatology Online Journal 16(5):2.
23. Mulliken, J.B., Burrows, P.E., Fishman, S.J. Mulliken & Young's Vascular Anomalies. Hemangiomas and Malformations. – 2nd ed. // Oxford University Press. - 2013.
24. O'Regan, G.M., Irvine, A.D., Yao, N., et al. Mediastinal and neck kaposiform hemangioendothelioma: report of three cases// Pediatr Dermatol. -2009. -26(3):pp.331-337.
25. Fernández, Y., Bernabeu-Wittel, M., García-Morillo, J.S. Kaposiform hemangioendothelioma. Review article// European Journal of Internal Medicine. -2009. -20:pp.106–113.
26. Chiu, Y.E., Drolet, B.A., Blei, F., et al. Variable Response to Propranolol Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma, Tufted Angioma, and Kasabach–Merritt Phenomenon// Pediatr Blood Cancer. -2012. -59(5):pp.934-938.
27. Kasabach, H.H., Merritt, K.K. Capillary hemangioma with extensive purpura// Am J Dis Child. -1940. -59:pp.1063–1070.
28. Enjolras, O., Wassef, M., Mazoyer, E., et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas// J Pediatr. -1997. -130(4):pp.631-640.

29. Alvarez-Mendoza, A., Lourdes, T.S., Ridaura-Sanz, C., et al. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: review based on 13 cases// *Pediatr Dev Pathol.* -2000. -3(6):pp.556-560.
30. Enjolras, O., Mulliken, J.B., Wassef, M., et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients// *J Am Acad Dermatol.* -2000.-42(2):pp.225-235.
31. Maguiness, S., Guenther, L. Kasabach-merritt syndrome // *J Cutan Med Surg.* -2002. -6(4):pp.335-339.
32. Hall, G.W. Review Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management// *British Journal of Haematology.* -2001. – 112:pp.851-862
33. Mazoyer, E., Enjolras, O., Laurian, C., et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome// *Clin. Lab. Haem.* – 2002. -24:pp.243–251.
34. Конопля Н.Е. Лечение инфантильных гемангиом у детей// *Медицинская панорама.* -2015. –№4:с.17-19.
35. Manju, E.G., Vidya, Sh., Jill, J., et al. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas// *Arch dermatol.* -2001. – 137:pp.1208-1213.
36. Barlow, C.F., Priebe, C.J., Mulliken, J.B., et al Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa 2a treatment of hemangiomas of infancy// *J Pediatr.* -1998. -132:pp.527-530.
37. Leaute –Labreze, C., Dumas de la Roque., E., Hubiche, T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy// *N Engl J Med.* – 2008. -358(24):pp.2649–2651
38. Drolet, B.A., Frommelt, P.C., Chamlin, S.L., et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference Pediatrics. – 2013. -131(1):pp128-140.
39. Moehrle, M., Leaute-Labreze, C., Schmidt, V., Rocken, M., Poets, C.F., Goelz, R. Topical Timolol for Small Hemangiomas of Infancy// *Pediatric Dermatology.* – 2013. - 30(2):pp. 245–249.
40. Pope, E., Chakkittakandiyil, A. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study// *Arch Dermatol.* – 2010. -146(5): pp.564-565.
41. Sharma, V.K., Khandpur, S. Guidelines for cryotherapy// *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* -2009. – 75:pp.90-100
42. Winter, H., Dräger, E., Sterry, W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas// *Dermatol Surg.* – 2000. – Feb 26(2): pp.105-108.
43. Карякина И.А. Особенности хирургического устранения дефектов ушных раковин после лечения гемангиом// *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2011. –№2, с.42-44.

44. Ключарева С.В., Пономарев И.В. Выбор лазерного аппарата для лечения сосудистых дефектов кожи// Вестник Эстетической Медицины. – 2004. - №4 том 1, стр. 22-28.
45. Chen, J.K., Ghasri, P., Aguilar, G., et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains//Am Acad Dermatol. – 2012. – Aug 67(2): pp.289–304.
46. Lee, B.-B., Laredo, J., Lee, T.S., et al. Terminology and classification of congenital vascular malformations// Phlebology. – 2007. -22:pp.249-52.
47. Lee, B.-B. Venous embryology: the key to understanding anomalous venous conditions// Phlebology. – 2012. -19(4):pp.170-81.
48. McRae, M.Y., Adams, S., Pereira, J., et al. Venous malformations: Clinical course and management of vascular birthmark clinic cases //Australasian Journal of Dermatology. – 2013. - 54, pp.22–30
49. Chapas, A.M, Eickhorst, K., Geronemus, R.G. Efficacy of Early Treatment of Facial Port Wine Stains in Newborns: A Review of 49 Cases //Lasers in Surgery and Medicine. – 2007. - 39:pp.563–568.
50. Lee, B.-B. Klippel-Trenaunay syndrome: is this term still worthy to use?//Acta Phlebol.- 2012.- 13:pp.1-2.
51. Vikkula, M., Boon, L M., Mulliken, J.B. Molecular genetics of vascular malformations// Matrix Biology.- 2001.- 20:pp.327-335.
52. Acevedo, J.L., Isaacson, G.C. Cystic Hygroma. Reference article// Updated: Feb 5, 2013. - <http://emedicine.medscape.com>
53. Renton, J.P., Smith, R.J. Current treatment paradigms in the management of lymphatic malformations// Laryngoscope. – 2011.- 121(1):pp.56-9.
54. Smith, M.C., Zimmerman, M.B., Burke, D.K., et al. Efficacy and Safety of OK-432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations// The Laryngoscope. – 2009.- 119: pp.107-115.
55. Rautio, R., Keski-Nisula, L., Laranne, J., et al. Treatment of Lymphangiomas with OK-432(Picibanil)// CardioVascular and Interventional Radiology. – 2003. - 26:pp.31–36.
56. Ogita, S., Tsuto, T., Nakamura, K., et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work?//Journal of Pediatric Surgery. – 1996. - 31(4):pp.477–480.
57. Ю.А. Поляев, А.В. Петрушин, Р.В. Гарбузов Малоинвазивные методы лечения лимфангиом у детей// Д е т с к а я б о л ь н и ц а. – 2011. - 3.
58. Urban, P., Philipp, C.M., Poetke, M., Muller, U., Berlien H.-P. Clinical-sonographic diagnostics and laser therapy treatment options in lymphatic vascular malformations//Medical Laser Application. – 2009. – 24:pp. 265–271

Полезные ссылки в интернете

Сайт международного общества пациентов с сосудистыми образованиями <https://birthmark.org>

Информационный сайт для врачей и пациентов (Россия) www.гемангиома.рф

Информационный сайт для врачей и пациентов (Беларусь) www.hemangioma.by

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.	4
Современные представления о сосудистых аномалиях и их классификация.	5
Сосудистые опухоли.	7
Инфантильная (младенческая) гемангиома.....	8
Врождённые гемангиомы.....	16
Tufted – ангиома	19
Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ).....	19
Синдром, или феномен Казабаха-Меритт (ФКМ)	20
Пиогенная гранулема (ПГ)	22
Лечение сосудистых опухолей.	23
Лекарственная терапия гемангиом.....	24
Лечение ИГ бета-блокаторами	25
Локальные методы воздействия.....	28
Лечение лазером	30
Сосудистые мальформации.....	34
Артериовенозные мальформации	39
Венозные мальформации	40
Капиллярные мальформации.....	43
Лимфатические мальформации.....	46
Сосудистые мальформации, сочетающиеся с другими аномалиями (синдромы).....	53
Заключение.	56
Литература:	58
Полезные ссылки в интернете.....	62

Учебное издание

Конопля Наталья Евгеньевна
Шарафанович Елена Михайловна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О СОСУДИСТЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ У ДЕТЕЙ:
ТЕРМИНОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.Е. Конопля

Подписано в печать 22. 04. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,72. Уч.- изд. л. 3,00. Тираж 50 экз. Заказ 104

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.