

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-006.31-036.1-08:005

*Шептий О.В.¹, Круглова Л.С.²***МЛАДЕНЧЕСКАЯ ГЕМАНГИОМА: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ**¹Институт пластической хирургии и косметологии; 105066, г. Москва, Россия;²Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения, 107564, г. Москва, Россия

Представлен обзор литературы, посвященный одной из наиболее распространенных опухолей детского возраста – гемангиоме. Литературный поиск проводили с использованием NCBI, включающего базы данных PubMed, PubMed Health, The Cochrane Library. Инфантимальная (младенческая) гемангиома представляет собой неопластическую пролиферацию эндотелиальных клеток, характеризующихся различными фазами развития: пролиферации, покоя и спонтанной инволюции. В статье описаны типы инфантимальной гемангиомы, варианты течения и возможных осложнений, таких как изъязвление, функциональные расстройства, формирование косметических дефектов. Упомянуты частота встречаемости, ассоциированные с инфантимальной гемангиомой синдромы. В статье рассмотрены современные взгляды на патогенез инфантимальной гемангиомы. Приведены сведения об оптимальных методах диагностической визуализации, а также терапевтических и хирургических методах лечения, включая системную и локальную терапию бета-блокаторами, кортикостероидами, применение лазеров.

Ключевые слова: инфантимальная гемангиома; осложнения; пропранолол; импульсный лазер на красителях.

Для цитирования: Шептий О.В., Круглова Л.С. Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(3): 178-183. DOI:10.18821/1560-9588-2016-19-3-178-183

*Sheptiy O.V.¹, Kruglova L.S.²***INFANTILE HEMANGIOMA: CURRENT CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE AND EFFECTIVE METHODS OF THERAPY**¹Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, 105066, Russian Federation;²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Department of Health, Moscow, 107564, Russian Federation

Review of the literature devoted to one of the most common tumors of childhood – hemangioma is presented. Literature search was performed using the NCBI, including PubMed, PubMed Health, and The Cochrane Library databases. Infantile hemangioma is a neoplastic proliferation of endothelial cells, which is characterized by different phases of development: proliferation and spontaneous involution. The types of infantile hemangiomas, variants of the course and possible complications such as ulceration, functional disorders, and the formation of cosmetic defects are described. Incidence associated with infantile hemangioma syndrome is presented. The current views on the pathogenesis of infantile hemangiomas are described. Information about the best methods of diagnostic imaging, as well as medical and surgical therapies, including systemic and topical therapy with β -blockers, corticosteroids and use of lasers are described.

Keywords: infantile hemangioma; complications; propranolol; pulsed dye laser.

For citation: Sheptiy O.V., Kruglova L.S. Infantile hemangioma: current classification, clinical picture and effective methods of therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2016; 19(3): 178-183. (in Russian). DOI:10.18821/1560-9588-2016-19-3-178-183

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 12 March 2016

Accepted 17 May 2016

Для корреспонденции:

Шептий Олег Васильевич, кандидат мед. наук, врач-хирург, дерматовенеролог отделения косметологии Института пластической хирургии и косметологии, 105066, г. Москва, Россия. E-mail: shov63@mail.ru.

For correspondence:

Sheptiy Oleg V., MD, PhD, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, 105066, Russian Federation. E-mail: shov63@mail.ru.

Information about authors:

Kruglova L.S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

Инфантильные гемангиомы (ИГ) – наиболее распространенные опухоли детского возраста. По разным данным, частота их среди зрелых новорожденных составляет 1,1–2,6%. Большинство ИГ появляются в первые четыре недели жизни; средний возраст их появления – 2 нед. Глубокие подкожные ИГ могут быть обнаружены на 2–3-м месяце после рождения. В первый год жизни их распространенность составляет 4–12% [1–4]. ИГ встречается в 3–5 раз чаще у девочек, чем у мальчиков.

У недоношенных детей распространенность ИГ коррелирует со степенью зрелости ребенка. В обширном исследовании «случай-контроль» [5] было показано, что низкая масса тела при рождении (менее 2500 г) является самым существенным фактором риска развития ИГ. Для каждых 500 г дефицита массы тела при рождении риск ИГ увеличивается на 40%. Также у недоношенных детей чаще встречаются множественные гемангиомы.

Исследование [6], проведенное в 7 американских детских дерматологических клиниках, показало, что вероятность появления младенцев с ИГ наибольшая у женщин белой расы, родивших недоношенного ребенка от многоплодной беременности. Исследователи обратили также внимание на тот факт, что ИГ наблюдались чаще у младенцев, рожденных женщинами старшего материнского возраста, а также если беременность осложнялась предлежанием плаценты и преэклампсией. Потенциально иницирующим фактором представляется гипоксия плаценты. J. Folkman [7] выдвинул гипотезу, что общий патогенетический механизм для всех предрасполагающих пренатальных факторов (недоношенность, преэклампсия, предлежание плаценты и пр.) связан с дефектом регуляции ангиогенеза на ранней стадии беременности (6–10 нед) с характерной утратой ингибирующих ангиогенез сигналов (TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase) и преобладанием сигналов, способствующих ангиогенезу или ингибирующих апоптоз. В отдельных случаях дискутируется эмбриологическая диссеминация плацентарных гемангиом [8, 9].

На область головы и шеи приходится до 60% ИГ, на туловище – 25%, на конечности – 15%. На лице намного чаще ИГ возникают в области слияния эмбриональных зачатков, что может указывать на их нейроэктодермальное происхождение [10]. ИГ могут ассоциироваться с врожденными аномалиями, такими как синдром PHACES (“Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal cleft and Supraumbilical raphe” – пороки развития задней черепной ямки, гемангиома, артериальные аномалии, пороки сердца, глазные аномалии, расщелины грудины, супраумбиликальный шов); синдром PELVIS (Perineal hemangioma, External genitalia malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, and Skin tag – гемангиома промежности, пороки развития наружных половых органов, спинальная липома, пузырно-почечные аномалии, отсутствие анального отверстия, кожные аномалии); синдром LUMBAR (Lower-body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies – гемангиома нижней части тела, урогенитальные аномалии, изъязвления, миелопатия, костные



Рис. 2. Обширная сегментарная гемангиома, захватывающая лобную, височную, теменную, окологлазничную области.

деформации, аноректальные пороки развития, артериальные аномалии, аномалии почек) [11–13].

M. Waneg и соавт. [14] предположили, что распределение и морфологические формы лицевых ИГ не бывают случайными. Они наблюдали две модели роста: очаговую (локализованная гемангиома) и диффузную (сегментарная гемангиома). Сегментарные ИГ соответствуют связанному с развитием данной области сегменту или обширному анатомическому участку. Например, в зоне лица могут быть включены в поражение височная, лобная, назальная, окологлазничная, верхнечелюстная и нижнечелюстная анатомические области (рис. 1, 2).

Признаками зарождающейся ИГ являются: эритематозное мелкое пятно (макула); локализованные телеангиэктазии, окруженные бледным кольцевидным пятном типа гало; экхимозоподобное пятно, имитирующее синяк; едва заметное пятно бледного или ливидного оттенков. Важно отличать эти признаки от врожденной ИГ, которая полностью формируется при рождении.

Подавляющее большинство ИГ проходит последовательные фазы развития [15]:

- *пролиферации 1* – в течение первых 3–4 мес происходит быстрый рост гемангиомы;
- *пролиферации 2* – в последующие 5–8 мес рост замедляется;
- *покоя* – в возрасте 11–13 мес рост останавливается;
- *ранней инволюции* – в возрасте 14–16 мес начинается регресс, длящийся в зависимости от размеров ИГ от 2 до 5 лет;
- *поздней инволюции* – в случае сегментарных ИГ с глубокими дермальным или подкожным компонентами окончательная инволюция может длиться до 6–10 лет.

Морфология ИГ в фазе быстрой пролиферации может быть вариативной. Глубина залегания опухоли является основным фактором, определяющим разнообразие клинических подтипов ИГ [16–18]: поверхностный, глубокий.



Рис. 1. Локализованная инфантильная гемангиома левой щеки у ребенка в возрасте 4 мес.

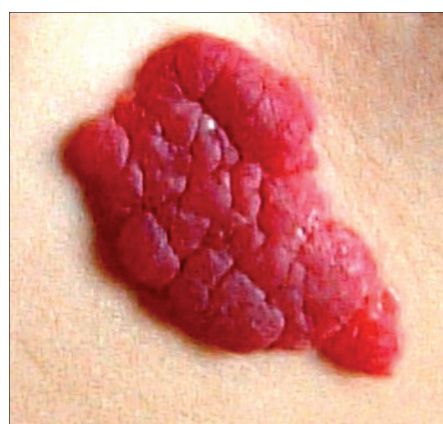


Рис. 3. Поверхностная инфантильная гемангиома.

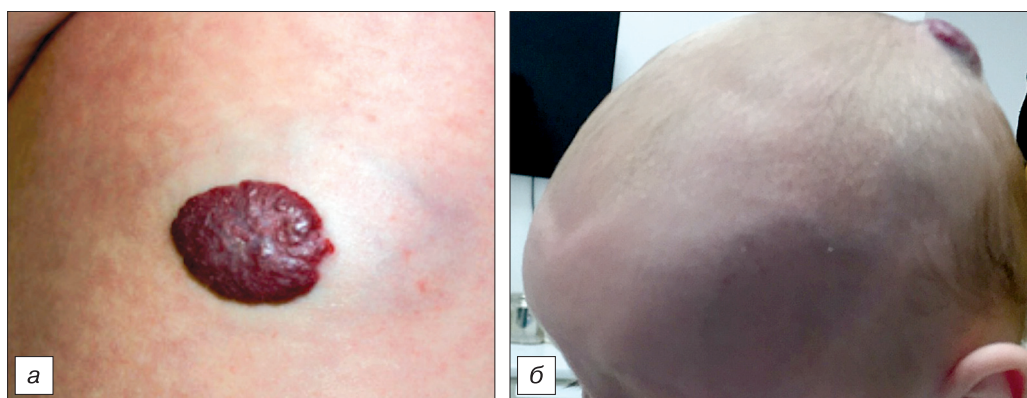


Рис. 4. Смешанная гемангиома у ребенка в возрасте 3,5 мес.

а – внутрикожная (общий вид); *б* – инфантильная, расположенная на коже затылочной области головы.

Поверхностная гемангиома представляет собой уплощенный узловатый элемент или бляшку мягкой консистенции ярко-красного или багрового цвета, с неправильными очертаниями, четкими границами и неровной слегка бугристой поверхностью (рис. 3). Большинство поверхностных гемангиом небольших размеров (0,5–5 см). Опухоль состоит из сосудов капиллярного типа.

В целом область (территория) поверхностного поражения – «поле трансформации» – очерчивается рано. Дальнейший рост ИГ происходит в глубину. Гемангиома начинает возвышаться над кожей в виде округлого колпачка красного цвета (капиллярный компонент), под которым располагается глубокая внутрикожная составляющая в виде расширяющейся опухоли голубоватого оттенка (венозный компонент). Так формируется *смешанная внутрикожная гемангиома*, имеющая, подобно айсбергу, поверхностную и глубокую части (рис. 4, *а, б*).

Глубокая гемангиома формируется и растет в нижней части дермы, подкожно-жировой клетчатке или мышцах. Кожа над ней не изменена, голубоватого оттенка, приподнята. Иногда на ее поверхности могут наблюдаться слабо просвечивающие расширенные вены или телеангиэктазии (рис. 5).

Динамика роста ИГ, а также последствия их развития различны и зависят от локализации опухоли [19].

Важнейшим элементом ведения детей с ИГ являются тщательные клинические и диагностические обследования. При выборе тактики ведения пациента с ИГ во внимание принимаются специфические характеристики заболевания: размер поражения, его локализация, скорость и интенсивность роста, характер течения, а также возраст пациента, подтип гемангиомы, функциональные нарушения, вызванные ее особенностями.

Диагностическая визуализация имеет важное значение для идентификации ИГ, оценки ее характеристики, степени поражения и последующего наблюдения. В первую очередь это касается внутрикожных и глубоких ИГ, покрытых неизменной кожей. Методы обработки изображений обеспечивают объективной информацией о физиологических и анатомических свойствах ИГ. Ультрасонография (УЗИ) должна быть первоначальным выбором при первичной диагностике. После идентификации гемангиомы и оценки ее морфологических характеристик с помощью доплеровской сонографии следует определить показатели перфузии – калибр и скорость кровотока крупных сосудов в случае обширных опухолей. Эти параметры важны для прогноза роста ИГ и показаний к операции. Допплерография позволяет отличить ИГ от артериовенозной или венозной мальформации и капиллярных гемангиом [20, 21].

Наиболее информативной является магнитно-резонансная томография (МРТ), с помощью которой можно определить пространственность образования и его реологические особенности. МРТ позволяет дифференцировать практически все типы сосудистых мальформаций за исключением кожных капиллярных ангиодисплазий. Венозные мальформации имеют высокоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. Диагноз подтверждает наличие флеболитов. ИГ, требующие консервативного лечения, лучше всего оценивать с помощью УЗИ и/или МРТ [22].

Визуализация с помощью мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) играет решающую роль для определения объема хирургического лечения обширных поражений, а также дает более точную информацию при исследовании внутрикостных сосудистых мальформаций и вторичных костных изменений.

Комплексная стратегия диагностической визуализации должна применяться для оценки смешанных пороков развития с обширными поражениями кожных, подкожных, мышечных и костных структур [23, 24].

Хотя большинство ИГ имеют доброкачественное течение с потенциальным спонтанным регрессом и не требуют вмешательства, они могут быть существенным источником родительских страданий по этому поводу. Причем не только из-за собственных опасений, но и по поводу замечаний посторонних. Результаты лечения не всегда оказываются лучше результатов спонтанной инволюции. Широкий спектр морфологических и клинических особенностей ИГ часто затрудняет прогноз и выбор окончательного решения по поводу начала лечения и методов терапии.

Одной из особенностей ИГ является их способность к самостоятельной регрессии, что определяет дифференцированный подход к лечению. Основные показания для лечения ИГ включают в себя риски, связанные с изъязвлением, перманентными косметическими дефектами, обструкцией дыхательных путей, сердечной недостаточностью, потенциальной угрозой потери зрения [25, 26].



Рис. 5. Глубокая гемангиома в области бедра.

Таблица 1
Классификация инфантильных гемангиом соответственно
рisku осложнений и побочных явлений

Тип гемангиомы	Риск
<i>Высокий риск</i>	
Сегментарная гемангиома в любом месте на лице и диаметром более 5 см	Синдром PHACES
Сегментарная гемангиома в области подбородка и диаметром более 5 см	Синдром PHACES и гемангиома в области дыхательных путей
Гемангиома в пояснично-крестцовой области и диаметром более 5 см	Синдром PELVIS
Смешанная или толстая поверхностная гемангиома на кончике носа, в области гласселлы, носогубного желобка, в центре щеки и диаметром более 1,5 см	Эстетические нарушения
Гемангиома, деформирующая контур губ	Эстетические нарушения
Смешанная или глубокая гемангиома окологлазничной области	Риск функциональных нарушений
Гемангиома в области слухового канала	Риск функциональных нарушений
Смешанная или толстая поверхностная гемангиома в области ареолы молочной железы	Эстетические нарушения
Изыявленная гемангиома	Боль и риск рубцевания
<i>Умеренный риск</i>	
Гемангиомы в других не упомянутых выше локализациях на лице	Риск эстетических нарушений
Большие гемангиомы на руках (3–5 см в диаметре)	Риск эстетических нарушений
Гемангиомы в области складок	Риск изъязвления
Сегментарная гемангиома другой любой локализации и диаметром более 5 см	Риск изъязвления, связанный с нарушением артериального кровоснабжения. Эстетические нарушения
Гемангиома на ножке	Эстетические нарушения
<i>Низкий риск</i>	
Поверхностная гемангиома в других местах	
Глубокая гемангиома в других местах	
Небольшие смешанные гемангиомы	

Риск осложнений связан с размером поражения, его локализацией и типом ИГ. Чем больше гемангиома, тем больше шансов возникновения осложнений. Поражения на лице и в области промежности имеют самые высокие риски осложнений. В одном исследовании было показано, что сегментарная ИГ в одиннадцать раз больше имела связанные с ней осложнения и требовала лечения в 8 раз чаще, чем при других типах ИГ [27].

Изыявление ИГ является наиболее частым осложнением. Частота возникновения оценивается в пределах 7–25% [28, 29]. Язвы могут возникать в течение всей фазы пролиферации, а также на поверхности сегментарных гемангиом, в аногенитальной, шейной областях, полости рта, интертригинозных зонах.

В соответствии с типом ИГ разработана классификация риска осложнений (табл. 1) [30].

Расположение ИГ влияет на решение о начале лечения. Назальная ИГ без лечения может привести к структурным осложнениям, включая луковичную форму кончика носа, его деформацию и опущение, расщепление носового хряща.

Даже после полной инволюции ИГ лица могут быть остаточные изменения кожи и подкожных структур в виде перманентных уродств или фибролипomatозной опухоли. ИГ, расположенные вблизи глаз, могут приводить к астигматизму и миопии вследствие прямой компрессии верхнего века. Следствием ассиметричной погрешности рефракции является амблиопия.

Она может быть также вызвана частичной окклюзией зрительной оси в результате индуцированного ИГ птоза или воздействия массы самой гемангиомы, а также вследствие вызванного ИГ страбизма [31, 32]. Расположение ИГ вблизи глаза требует строгого контроля и, по показаниям, своевременного лечения.

Для пациентов с ИГ в области дыхательных путей (субглоттическая гемангиома) ведущим показателем для вмешательства является степень обструкции. Одностороннее локальное поражение имеет более низкий риск угрожающих осложнений с последующим вмешательством по сравнению с тотальным повреждением подвязочного пространства [33]. Кожная форма ИГ в области подбородка может сопровождаться двусторонним повреждением субглоттического пространства [34].

Выбор метода лечения не определяется наличием аппарата для лазерной терапии или криотерапии либо оперативным вмешательством. При самом широком спектре современных подходов к лечению невозможно обойтись без потенциальных побочных действий. Для лечения ИГ разработаны различные медикаментозные и хирургические методы лечения (табл. 2), при выборе которого необходимо критически оценить действенность метода и его побочные эффекты [35].

Неселективный β -блокатор (*пропранолол*) для лечения ИГ был одобрен в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в марте 2014 г. Исторически пропранолол используют у детей для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонуса, гипертиреоза, мигрени и т.д. Первое описание паразитического эффекта пропранолола произвело революцию в подходе к лечению гемангиом [36, 37]. До этого момента препаратом выбора были кортикостероиды. Пропранолол в кратчайшие сроки утвердился во всем мире как средство первого выбора при лечении сложных (обструктивных и изъязвляющихся) ИГ у детей в условиях отсутствия противопоказаний к β -блокаторам [38, 39]. Хотя точный механизм действия β -блокаторов при лечении ИГ окончательно неясен, было предложено несколько гипотез. β -блокаторы могут вызывать сужение сосудов, снижая приток крови к гемангиоме, что приводит к ее размягчению и постепенному исчезновению [40]. Другая теория опирается на то, что β -блокаторы вызывают апоптоз эндотелиальных клеток сосудов. И наконец, β -блокаторы вызывают супрессию ангиогенеза путем уменьшения экспрессии гипоксия-индуцируемого фактора 1 α и фактора роста эндотелия сосудов (HIF1 α VEGF) [41]. Вероятнее всего, сочетание указанных выше факторов отвечает за терапевтический эффект β -блокаторов при лечении ИГ. Имеющиеся в настоящее время данные указывают на благоприятный профиль безопасности пропранолола в педиатрической популяции. В недавнем метаанализе 85 статей, посвященном использованию пропранолола для лечения ИГ, у 56% пациентов не зарегистрировано ни одного осложнения [42]. У части пациентов при использовании пропранолола были отмечены следующие осложнения: гипотензия, брадикардия, бронхоспазм и одышка, гипогликемия. Наиболее распространенные, но менее угрожающие побочные эффекты включали нарушения сна, холодные конечности, акроцианоз, диарею и гастро-эзофагальный рефлюкс [43, 44].

Группой специалистов на основе достигнутого консенсуса был согласован ряд рекомендаций для назначения пропранолола [42]. Эти рекомендации включают: оценку сердечно-сосудистой деятельности, включая ЭКГ, с целью исключения брадикардии, а также выяснения семейного анамнеза аритмий, болезней соединительной ткани по материнской линии; при синдроме PHACE требуется проведение эхокардиографии; доза пропранолола подбирается постепенно, начиная с дозы 1 мг/кг в сутки (максимальная рекомендуемая доза 3 мг/кг в сутки); суточная доза пропранолола должна быть распределена на 3 приема; пик эффектов пропранолола на ЧСС и АД после перорального приема составляет от 1 до 3 ч после введения; брадикардия может служить надежным маркером токсичности пропранолола, поскольку точная оценка кровяного давления у младенцев трудно выполнима, а возрастные нормы ЧСС могут служить надежным критерием; при повышении дозы пропранолола (более 0,5 мг/кг в сутки) ЧСС пациента оценивают до введения препарата, через 1 и 2 ч после введения; гипогликемия может быть наиболее распространенным серьезным осложнением у детей, получавших

Таблица 2

Гемангиома: методы лечения

Методы терапии	Показания	Преимущества	Недостатки
Пропранолол	Угроза осложнений, особенно обструкции вследствие быстрого роста гемангиомы	Без наркоза и операции. Обычно быстрый ответ на лечение	Побочные эффекты: гипотония, брадикардия, гипогликемия, обструкция бронхов
Глюкокортикоиды внутрь	Угроза осложнений, особенно обструкции вследствие быстрого роста гемангиомы	Без наркоза и операции. Обычно быстрый ответ на лечение	Типичные для гормонов побочные эффекты. Эффект «рикошета» в 35% случаев
Криодеструкция	Гемангиома глубиной до 3 мм, особенно в области лица	Без наркоза и местной анестезии. Ранняя инициация регресса	В 10–15% случаев эрозии; иногда образуются рубцы; только для небольших очагов
Импульсный лазер на красителях (585, 595 нм)	Плоские гемангиомы глубиной до 1,5 мм, особенно в области лица; удаление резидуальных сосудов после инволюции гемангиомы	Не образуются рубцы. Подходит при поражении обширных поверхностей	Не подходит для толстых гемангиом. Наркоз при локализации больших очагов в области лица. В остальных случаях местная анестезия
Неодимовый лазер (1064 нм)	Угроза обструкции вследствие быстрого роста гемангиомы; недостаточный ответ на терапию гормонами	Не образуются рубцы (редко). Лечение крупных неоперабельных гемангиом	Несколько сеансов в условиях наркоза. Возможно образование рубцов при обширных очагах
Операция	Угроза обструкции вследствие быстрого роста гемангиомы; хорошо отделяемая гемангиома; недостаточный ответ на терапию гормонами	Быстрый радикальный метод	Опасность кровотечения; образование рубцов; наркоз
Интерферон α подкожно	Резистентная к стероидам и/или неоперабельная гемангиома, которая угрожает жизни или ограничивает функции	Дополнительное антипролиферативное действие; без операции	Медленный ответ; потенциально тяжелые побочные эффекты, особенно спастический парез, цитопения

пропранолол; прием пропранолола следует прекратить во время сопутствующих заболеваний, особенно в условиях ограниченного перорального приема пищи для предотвращения гипогликемии.

Оптимальная продолжительность лечения пропранололом в настоящее время не определена. Проведенный метаанализ показал, что средняя продолжительность лечения составила 6,4 мес, но большинство экспертов считают этот срок заниженным для получения окончательного результата [43]. Некоторые практикующие специалисты используют пропранолол, пока не закончится пролиферативная фаза или до годовалого возраста [45, 46]. Этот расширенный курс лечения подтверждается тем, что некоторые ИГ, особенно с выраженным подкожным компонентом, могут пролиферировать до 12 мес, а в случае сегментарной гемангиомы до 17 мес [47].

В последнее время для лечения небольших поверхностных ИГ используют неселективный β -блокатор *тимолол*, традиционно применяющийся для лечения глаукомы. Первый отчет об использовании тимолола был опубликован в 2010 г. [48]. С того времени получено большое количество клинических сообщений и проведено одно многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности тимолола для лечения поверхностных локализованных ИГ [49–51]. Выводы в этих исследованиях позволяют предположить, что местное применение тимолола обеспечивает альтернативное эффективное лечение поверхностных ИГ и имеет меньше системных побочных эффектов, чем пропранолол. Механизм его действия аналогичен пропранололу – β -блокада, приводящая к сужению сосудов, ингибированию ангиогенеза и индукции апоптоза.

Для лечения ИГ в фазе пролиферации с целью замедлить или остановить рост опухоли применяют *системные кортикостероиды*. Гормонотерапия может быть использована у детей при наличии противопоказаний к β -блокаторам или отсутствия эффекта от их применения. Терапия гормонами показана при угрожающих жизни гемангиомах (риск обструкции дыхательных путей или сердечной недостаточности), угрозе обструкции глаза, носа, уха, аногенитальной области или при изъязвлении растущей гемангиомы [52].

Кортикостероиды назначают в дозе 2–3 мг/кг в сутки. При обширных гемангиомах, вызывающих обструкцию дыхательных путей либо сопровождающихся развитием сердечной недостаточности, дозы увеличивают до 5 мг/кг в сутки. Побочными эффектами лечения являются временная недостаточность коры

надпочечников, обратимая задержка роста, кушингоидное лицо, снижение иммунитета, кандидоз, гипергликемия, появление вторичных признаков катаракты, повышение артериального давления, гастрит. Обзор опубликованных исследований показал в целом среднюю эффективность терапии в 84% случаев (в диапазоне от 60 до 100%) и эффект рикошета в 36% случаев [53]. Противопоказания для назначения кортикостероидов включают диабет, хроническую или невылеченную инфекцию, снижение плотности костной ткани, иммунодефицит, фазу активной регенерации ран.

Импульсный лазер на красителях с длиной волны 595 нм используют для лечения заболеваний сосудов кожи на протяжении 30 лет, и является особенно эффективным для лечения капиллярной ангиодисплазии («винное пятно»). Ранние клинические отчеты демонстрировали спорное отношение к лазерной терапии ИГ из-за появления осложнений в виде изъязвления и рубцевания [54]. Тем не менее после поиска и апробации оптимальных параметров флюенса в комбинации с динамическим охлаждением кожи импульсный лазер на красителях широко стали применять для лечения поверхностных ИГ, особенно в проблемных зонах с риском изъязвления, а также для удаления телеангиэктазий в области остаточных явлений после разрешения гемангиомы [55–57]. В одном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном у 30 пациентов с ИГ, авторы продемонстрировали высокую эффективность комбинации импульсного лазера на красителях с локальной терапией тимололом по сравнению с монотерапией лазером [58].

Неодимовый лазер (Nd: YAG) с длиной волны 1064 нм применяют для лечения крупных неоперабельных ИГ, а также субглоттисической гемангиомы. Возможно транскутанное и внутриочаговое применение [59, 60].

Врачи, принимающие решение о методах диагностики и лечения ИГ, должны принимать во внимание множество факторов, включающих размер поражения, его локализацию, подтип гемангиомы, количество очагов и др. Эти критерии имеют существенное значение на выбор лечебных мероприятий, а также возможных последствий для пациента и его родственников в случае неадекватных действий и решений. Планирование терапии должно быть междисциплинарным, с привлечением педиатров, дерматологов, детских хирургов, радиологов, офтальмологов, детских онкологов. ИГ требуют мультимодального подхода к лечению, т.е. комбинации медикаментозного, лазерного, в случае необходимости, хирургического методов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(4): 477–93.
- Kilcline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25(2): 168–73. PMID: 18429772.
- Enjolras O., Garzon M.C. Vascular stains, malformations, and tumors. In: Eichenfield L.F., Frieden I.J., Esterly N.B., eds. *Neonatal Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A., et al.; ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e203–14. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
- Drolet B.A., Swanson E.A., Frieden I.J.; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2008; 153(5): 712–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.043.
- Colonna V., Resta L., Napoli A., Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 208–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09493.x.
- Folkman J. Proceeding: Tumor angiogenesis factor. *Cancer Res.* 1974; 34(8): 2109–13.
- Barnés C.M., Christison-Lagay E.A., Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat. Res. Biol.* 2007; 5(4): 245–55. doi: 10.1089/lrb.2007.1018.
- Hoeger P.H., Maerker J.M., Kienast A.K., Syed S.B., Harper J.I. Neonatal haemangiomas associated with placental chorioangiomas: report of three cases and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(5): e78–80. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03221.x.
- Haggstrom A.N., Lammer E.J., Schneider R.A., Marcucio R., Frieden I.J. Patterns of infantile hemangioma: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 698–703.
- Haggstrom A.N., Garzon M.C., Baselga E., Chamlin S.L., Frieden I.J., Holland K., et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010; 126(2): e418–26. doi: 10.1542/peds.2009-3166.
- Heyer G.L. PHACE(S) syndrome. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 169–83. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00012-3.
- Girard C., Bigorre M., Guillot B., Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch. Dermatol.* 2006; 142(7): 884–8.
- Waner M., North P.E., Scherer K.A., Frieden I.J., Waner A., Mihm M.C. Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(7): 869–75.
- Mulliken J.B., Burrows P.E., Fishman S.J., eds. *Mulliken and Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
- Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: Clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch. Dermatol.* 2002; 138(12): 1567–76.
- Frieden I.J., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Mancini A.J., Friedlander S.F., Boon L., et al. Infantile hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22(5): 383–406.
- Mulliken J.B., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(6): 875–82.
- Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., et al.; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics*. 2008; 122(2): 360–7. doi: 10.1542/peds.2007-67.
- Donnelly L.F., Bissett G.S. 3rd, Adams D.M. Combined sonographic and fluoroscopic guidance: a modified technique for percutaneous sclerosis of low-flow vascular malformations. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173(3): 655–7.
- Gold L., Nazarian L.N., Johar A.S., Rao V.M. Characterization of maxillofacial soft tissue vascular anomalies by ultrasound and color Doppler imaging: An adjuvant to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003; 61(1): 19–31.
- Dubois J., Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr. Radiol.* 2010; 40(6): 895–905. doi: 10.1007/s00247-010-1621-y.
- Bhat V., Salins P.C., Bhat V. Imaging spectrum of hemangioma and vascular malformations of the head and neck in children and adolescents. *J. Clin. Imaging Sci.* 2014; 4: 31. doi: 10.4103/2156-7514.135179.
- Siegel M.J. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol. Clin. North Am.* 2001; 39(4): 701–20.
- Holland K.E., Drolet B.A. Approach to the patient with an infantile hemangioma. *Dermatol. Clin.* 2013; 31(2): 289–301.
- Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013; 131(1): 99–108.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 882–7.
- Hermans D.J., Boezeman J.B., Van de Kerkhof P.C., Rieu P.N., Van der Vleuten C.J. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19(2): 152–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0576.
- Pandey A., Gangopadhyay A.N., Sharma S.P., Kumar V., Gopal S.C., Gupta D.K. Conservative management of ulcerated haemangioma: twenty years' experience. *Int. Wound J.* 2009; 6(1): 59–62. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00562.x.
- Luu M., Frieden I.J. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(1): 20–30.
- Schwartz S.R., Blei F., Ceisler E., Steele M., Furlan L., Kodsi S. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J. AAPOS*. 2006; 10(3): 262–8.
- Bramhall R.J., Quaba A. A review of 58 patients with periorbital haemangiomas to determine appropriate cases for intervention. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008; 61(2): 138–49.
- Rahbar R., Nicollas R., Roger G., Triglia J.M., Garabedian E.N., McGill T.J., Healy G.B. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope*. 2004; 114(11): 1880–91.
- Orlow S.J., Isakoff M.S., Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J. Pediatr.* 1997; 131(4): 643–6.
- Hoger P.H., Harper J. *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Schattauer; 2011.
- Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambou J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
- Sans V., de la Roque E.D., Berge J., Grenier N., Boralevi F., Mazereeuw-Hautier J., et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e423–31. doi: 10.1542/peds.2008-3458.
- Hogeling M., Adams S., Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011; 128(2): e259–66.
- Georgountzou A., Karavitakis E., Klimentopoulou A., Xaidara A., Kakourou T. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre 3-year experience. *Acta Paediatr.* 2012; 101(10): e469–74. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02783.x.
- Chim H., Armiijo B.S., Miller E., Gliniak C., Serret M.A., Gosain A.K. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 α -mediated inhibition of VEGF-A. *Ann. Surg.* 2012; 256(1): 146–56. doi: 10.1097/SLA.0b013e318254ce7a.
- Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(2): 269–74.
- Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., Bauman N.M., Chiu Y.E., et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013; 131(1): 128–40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
- Marqueling A.L., Oza V., Frieden I.J., Puttgen K.B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systemic review. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(2): 182–91.
- Admani S., Feldstein S., Gonzalez E.M., Friedlander S.F. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014; 7(7): 37–45.
- Bagazgoitia L., Torrello A., Gutierrez J.C., Hernandez-Martin A., Luna P., Gutierrez M., et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(2): 108–14.
- Sondhi V., Patnaik S.K. Propranolol for Infantile Hemangioma (PINCH): an open-label trial to assess the efficacy of propranolol for treating infantile hemangiomas and for determining the decline in heart rate to predict response to propranolol. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35(7): 493–9.
- Bagazgoitia L., Hernandez-Martin A., Torrello A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(6): 658–62.
- Ni N., Langer P., Wagner R., Guo S. Topical timolol for periorcular hemangioma: report of further study. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129(3): 373–9. doi: 10.1001/archophthol.2011.24.
- Thomas J., Kumar P., Kumar D.D. Ulcerated infantile haemangioma of buttock successfully treated with topical timolol. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2013; 6(3): 168–9. doi: 10.4103/0974-2077.118432.
- Chakkittakandiyil A., Phillips R., Frieden I.J., Siegfried E., Lara-Corrales I., Lam J., et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr. Dermatol.* 2012; 29(1): 28–31. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01664.x.
- Semkova K., Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile hemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin. Exper. Dermatol.* 2013; 38(2): 143–6.
- Greene A.K., Couto R.A. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 128(3): 743–52.
- Jalil S., Akhtar J., Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2006; 16(10): 662–5.
- Witman P.M., Wagner A.M., Scherer K., Waner M., Frieden I.J. Complications following pulse dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg. Med.* 2006; 38(2): 116–23.
- David L.R., Malet M.M., Argenta L.C. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br. J. Plast. Surg.* 2003; 56(4): 317–27.
- Di Maio L., Baldi A., Dimaio V., Barzi A. Use of flashlamp-pumped pulsed dye laser in the treatment of superficial vascular malformations and ulcerated hemangiomas. *In Vivo*. 2011; 25(1): 117–23.
- Admani S., Krakowski A.C., Nelson J.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Beneficial effects of early pulsed dye laser therapy in individuals with infantile hemangiomas. *Dermatol. Surg.* 2012; 38(10): 1732–8. doi: 10.1111/j.1524-725.2012.02487.x.
- Asilian A., Mokhtari F., Kamali A.S., Abtahi-Naeini B., Nilforoush-zadeh M.A., Mostafaie S. Pulsed dye laser and topical timolol gel versus pulse dye laser in treatment of infantile hemangioma: A double-blind randomized controlled trial. *Adv. Biomed. Res.* 2015; 4: 257. doi: 10.4103/2277-9175.170682.
- Vlachakis L., Gardikis S., Michailoudi E., Charissis G. Treatment of hemangiomas in children using a Nd:YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. *BMC Pediatr.* 2003; 3: 2.
- Waldschmidt J., Giest H., Meyer L. Endoscopic laser application in 56 children with hemangiomas of the larynx and trachea. *Med. Laser Appl.* 2005; 20(4): 297–302.

Поступила 12.03.16
 Принята к печати 17.05.16