

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155

# В поисках редкой болезни: врожденные гемангиомы

Л.А. Хачатрян, И.И. Чиквина, И.С. Клецкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Врожденные гемангиомы – это редкие доброкачественные сосудистые опухоли, развивающиеся внутриутробно и полностью сформированные к моменту рождения. В зависимости от способности к инволюции выделяют три субтипа: RICH (Rapidly involuting congenital hemangioma), NICH (non involuting congenital hemangioma), PICH (partially involuting congenital hemangioma). Один из субтипов (RICH) может сопровождаться тромбоцитопенией и коагулопатией потребления. Несмотря на четко очерченные клинические и гистологические характеристики, бывает сложно провести дифференциальный диагноз между врожденными гемангиомами и другими вариантами сосудистых опухолей (инфантильная гемангиома, капошиформная гемангиоэндотелиома/«пучковая» ангиома и др.). Приведенный в статье клинический случай сосудистой опухоли у новорожденного ребенка, осложненный тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, был расценен как синдром Казабаха–Мерритт, в основе которого лежат капошиформная гемангиоэндотелиома/«пучковая» ангиома. Быстрые регресс опухоли и восстановление показателей гемограммы и коагулограммы, а также анамнез заболевания и инициальные характеристики опухоли заставили пересмотреть диагноз. На основании гистологической картины был подтвержден диагноз врожденной гемангиомы, субтип RICH. Верификация диагноза позволила изменить тактику терапии и воздержаться от необходимости проведения химиотерапии. За гигантской гемангиомой, сопровождающейся тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, может скрываться весьма благоприятный исход – полное разрешение патологического процесса, заложенного в его естественном течении. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** врожденная гемангиома, синдром Казабаха–Мерритт, сосудистые опухоли.

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 145–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155

## Rapidly involuting congenital hemangioma

Л.А. Khachatryan, I.I. Chikvina, I.S. Kletskaia

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Congenital hemangiomas are rare benign vascular tumors that develop in utero and are fully formed by the time of birth. Depending on the ability to involution, there are three subtypes: RICH (rapidly involuting congenital hemangioma), NICH (non involuting congenital hemangioma), PICH (partially involuting congenital hemangioma). PICH may be accompanied by thrombocytopenia and consumption coagulopathy. Despite clearly defined clinical and histological characteristics, it can be difficult to make a differential diagnosis between congenital hemangiomas and other vascular tumors (infantile hemangioma, kaposiform hemangioendothelioma/“fascicular” angioma and others). The clinical case in the article of a vascular tumor in a newborn complicated by thrombocytopenia and consumption coagulopathy was regarded as Kazabach-Merritt syndrome, which is based on kaposiform hemangioendothelioma/“fascicular” angioma. Rapid regression of the tumor and recovery of hemogram and coagulogram parameters, as well as anamnesis of the disease and initial characteristics of the tumor forced to reconsider the diagnosis. Based on the histological picture, the diagnosis of congenital hemangioma, RICH, was confirmed. Verification of the diagnosis made it possible to change therapeutic tactics and avoid chemotherapy. A giant hemangioma, accompanied by thrombocytopenia and consumption coagulopathy, may have a very favorable outcome – a complete resolution of the pathological process inherent in its natural course. The patient’s parents agreed to use the information, including the child’s photo, in scientific research and publications.

**Key words:** congenital hemangioma, Kazabach-Merritt syndrome, vascular tumors

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 145–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155

**Т**ермин «ангиома» впервые был введен Вирховым в 1862 г. [1]. До середины 1970-х годов все поверхностные сосудистые аномалии были объединены под термином «ангиома». Ангиомы в зависимости от отсутствия или наличия в них крови подразделялись на лимфангиомы и гемангиомы. Среди последних выделяли капиллярные или кавернозные с учетом калибра задействованных сосудов. В последующем и другие термины, такие как туберозная, поверхностная ангиома, или сравнительные термины, отражающие сходства опухоли с продук-

тами («клубника», «малина», «винное пятно»), появились и надолго закрепились в терминологии врачей, приводя порой к ужасной путанице, давая совершенно разные названия одному и тому же патологическому процессу. Эта неточность в описании нозологических форм приводит к перманентным ошибкам, обуславливая сложности в диагностике, терапии и статистике.

В 1982 г. была опубликована первая классификация Mulliken и Glowacki. Она основывалась на биологии и пролиферативном потенциале сосудистых аномалий [2].

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.09.2020  
Принята к печати 02.02.2021

### Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.09.2020  
Accepted 02.02.2021

### Correspondence:

Lili A. Khachatryan, Cand. Med. Sci., Head of Box Department of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

В 1992 г. под руководством Mulliken было создано Международное общество по изучению сосудистых образований (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA), опубликовавшее в 1996 г. классификацию, которая учитывала клинические, радиологические, гистологические и гемодинамические характеристики сосудистых аномалий, что позволило стандартизировать номенклатуру [3].

Суффикс «ома», отражающий наличие пролиферативного процесса, отныне используется только для обозначения опухолевой природы заболевания, а ранее применявшийся термин «ангиома» в настоящее время не подразумевает всю сосудистую патологию. Введенное понятие «сосудистые аномалии» объединяет две большие группы патологий: сосудистые опухоли и сосудистые мальформации [4]. На рисунке 1 приведена упрощенная схема-классификация сосудистых аномалий.

Наиболее частой сосудистой опухолью у детей является ИГ. Она относится к группе доброкачественных опухолей согласно классификации ISSVA. ИГ имеет четкие клинические и гистологические характеристики, позволяющие дифференцировать ее от любой другой сосудистой опухоли. Однако за ИГ у новорожденных принимаются менее часто встречающиеся сосудистые образования, которые могут в некоторых случаях подвергнуться обратной инволюции, персистировать или быть причиной серьезных осложнений. К ним относят: врожденные гемангиомы, «пучковую» ангиому (ПА), капишиформную гемангиоэндотелиому (КГЭ).

Термин «врожденные гемангиомы» объединяет сосудистые опухоли, которые относятся к доброкачественным сосудистым новообразованиям, возникающим внутриутробно, и к моменту рождения ребенка уже полностью сформированы. В отличие от ИГ они не подвергаются пролиферативному процессу в пост-

натальном периоде. В настоящее время известны их четкие характеристики: клинические, патологические, гистологические и прогностические. Выделяют три субтипа:

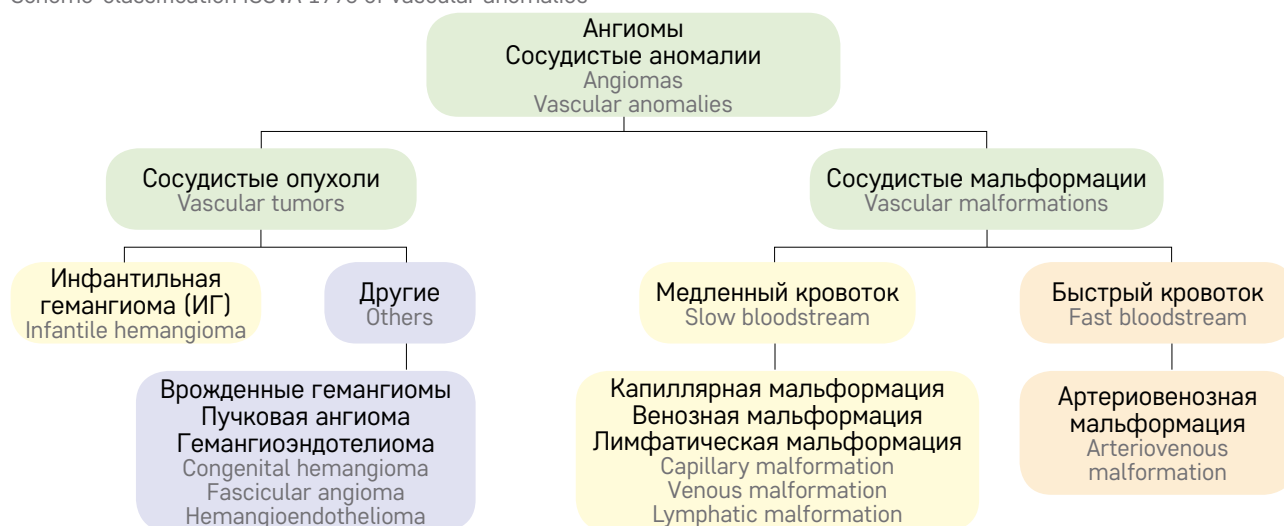
1. RICH (rapidly involuting congenital hemangioma – быстроинволютирующая врожденная гемангиома).
2. NICH (non involuting congenital hemangioma – неинволютирующая врожденная гемангиома).
3. PICH (partially involuting congenital hemangioma – частично инволютирующая врожденная гемангиома).

### Клиническая характеристика

**RICH.** Название было введено в 2001 г. [5]. Частота встречаемости у мальчиков и девочек одинаковая. Опухоль может выявляться уже во II–III триместре беременности при помощи ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), всегда сформирована к моменту рождения и, соответственно, не проходит стадию роста в постнатальном периоде, что клинически отличает ее от ИГ. Сразу после рождения начинается этап инволюции. Локализуется она с одинаковой частотой на конечностях (вблизи крупных суставов) и в области головы/шеи (лоб, височная область, щечная, волосистая часть головы), преимущественно в околоушной области, крайне редко – на туловище. Опухоль развивается подкожно. Как правило, она представлена в виде массивного образования, выступающего над поверхностью, и имеет несколько сантиметров в диаметре. При пальпации опухоль умеренно плотная, местами разной консистенции, теплая на ощупь, часто многоузловая [6]. Кожа над образованием тонкая, легко ранимая. Она может быть бледная или иметь синюшно-фиолетовый цвет, с перифокальным «галом» (ободок гипопигментации), представленным кожей обычного цвета. На ее поверхности могут

**Рисунок 1**  
Схема-классификация сосудистых аномалий ISSVA 1996 г.

Figure 1  
Scheme-classification ISSVA 1996 of vascular anomalies



просматриваться телеангиэктазии, радиально расположенные, или она может быть «усыпана» в центре гладкими красными узлами. УЗДГ позволяет определить наличие широких сосудов с быстрым кровотоком, способных разорваться и быть причиной массивного кровоизлияния. Такое осложнение может наблюдаться в центральной части опухоли при развитии некроза в зоне локализации крупных сосудов. RICH относится к сосудистым опухолям, которые также могут сопровождаться тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, как правило, умеренно выраженными.

Эта опухоль всегда подвергается обратной инволюции, причем гораздо быстрее, чем ИГ, в среднем к первому году жизни (обычно в интервале 6–18 месяцев) [6, 7]. Интенсивный регресс сопровождается локальной липоатрофией.

Необходимо отметить, что RICH может иметь и висцеральную локализацию, в частности, может быть причиной развития фокальной формы гемангиомы печени. В отличие от ИГ, которая является причиной развития мультифокальных и диффузных форм поражения печени, фокальная форма гемангиомы печени выявляется уже на последних неделях внутриутробного развития. Она выполняет все классические гистологические и иммуногистохимические критерии RICH. По данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии с контрастным усилением определяется четко очерченная солитарная сферическая опухоль с центрипетальным характером контрастирования и центральным рубцом в связи с наличием тромбозов, некрозов или внутриопухолевого кровоизлияния. Кроме того, определяются кальцинаты, количество которых увеличивается по мере инволюции опухоли [8]. На T1-изображениях – гипоинтенсивная, на T2-изображениях – гиперинтенсивная [9]. Фокальная гемангиома печени характеризуется также наличием высокоскоростных шунтов (артериовенозных или портовоенозных). В большинстве случаев клинические симптомы отсутствуют. В некоторых случаях фокальная гемангиома печени может сопровождаться легкой анемией и тромбоцитопенией [8]. Однако при больших размерах образования могут развиваться грозные осложнения: сердечная недостаточность, обусловленная увеличенным венозным возвратом из внутрипеченочных шунтов, а также абдоминальный компартмент-синдром [9]. Однако данные осложнения чаще встречаются при диффузной форме поражения печени, которые являются ИГ [8].

**NICH.** NICH так же, как и RICH, очень редкая, спорадически встречающаяся опухоль, которая полностью сформирована к рождению [10]. Этиология неизвестна. Локализация поражения аналогична таковой при RICH. С рождения NICH менее объемная (менее протяженная), нежели RICH. Она плоская или слегка выпуклая, всегда монофокальная. Окраска

центральной части варьирует от розового цвета до темно-фиолетового с тонкими, близко расположенными телеангиэктазиями, по периферии белого цвета «гало». Для NICH характерны артериовенозные микрофистулы, которые хорошо определяются на УЗДГ [6]. Опухоль никогда не регрессирует, персистирует на протяжении жизни, пропорционально увеличиваясь с возрастом ребенка, особенно в периоде пубертата, окружая себя более заметными дренирующими венозными сосудами. NICH никогда не приводит к серьезным жизнеугрожающим осложнениям, доставляет исключительно эстетические проблемы.

**PICH.** В 1/3 случаев сосудистая опухоль, похожая на RICH при рождении, не регрессирует полностью. В таких случаях речь идет о PICH.

В одном из ретроспективных исследований, проведенном в Университете г. Бордо (V. Braun) по изучению профиля эволюции врожденных гемангиом, было проанализировано 57 случаев (период наблюдения составил 13 лет) и показано, что серьезные осложнения, такие как сердечная недостаточность и тромбоцитопения, возникают редко. При PICH и NICH чаще встречается болевой синдром, а изъязвления больше характерны для PICH. В целом клинические характеристики для трех субтипов одинаковы, что еще раз подтверждает их общую природу, несмотря на то, что они имеют разную эволюцию (рисунки 2).

### Гистология [12]

**RICH.** При гистологическом исследовании выявляются расположенные среди большого количества фиброзированной соединительнотканной стромы четко очерченные узлы различной величины, содержащие правильно сформированные капилляры от мелкого до среднего калибра. Эндотелиальные клетки набухшие, без атипии. Базальная мембрана тонкая в участках «свежего» патологического процесса, в последующем утолщается. В каждом узле хорошо дифференцируется дренирующий сосуд. Инволюция начинается в центральной зоне узла и происходит путем инфаркта, а не апоптоза, как в ИГ. Депозиты гемосидерина и кальция, как и участки с тромбами, обнаруживаются в течение инволюции. Нередко обнаруживаются лимфатические сосуды и очаги экстрамедуллярного гемопоэза [7, 13].

**NICH.** NICH по сравнению с RICH состоит из больших узелков, сформированных из более крупных и расширенных сосудов с «нежными» стенками, которые содержат слой перicyтов. Сосуды имеют звездчатый, извитой просвет, а эндотелиальные клетки иногда имеют вид «обойного гвоздя». Некоторые из них содержат внутрицитоплазматические включения. Дренирующие сосуды определяются в каждом узелке (дольке). Экстралобулярные сосуды достаточно широкие. Узлы разделены плотной фиброзной

тканью, которая содержит артериолы, аномальные вены и артериовенозные фистулы, придающие патологическому процессу больше аспект мальформации, нежели опухоли. В отличие от RICH нет депозитов гемосидерина или тромбов. Могут выявляться кальцификаты. При иммуногистохимическом исследовании в эндотелии патологических сосудов определяется экспрессия CD34, CD31, Erg, экспрессия SMA – в перicyтах и гладкомышечных элементах сосудистой стенки дренирующих сосудов.

До наступления инволюции клинические варианты морфологически неразличимы.

#### Иммуногистохимическое исследование

Эти опухоли всегда:

1. GLUT-1 (glucose transporter 1 – белок, транспортирующий глюкозу) – негативные. Это белок, который специфическим образом экспрессируется на эндотелии микрососудов барьерных тканей (плацента, центральная нервная система, сетчатка, радужка), не выявляясь в сосудах других здоровых тканей и других сосудистых образованиях, за исключением ИГ и веррукозной венуло-капиллярной мальформации [14].

2. WT1 (Wilms tumor 1 – маркер эндотелиальных клеток всех сосудистых опухолей) – позитивные. Этот маркер позитивен в эндотелиальных клетках, имеющих пролиферативный потенциал.

#### Терапия

**RICH.** Врожденная гемангиома не требует лечения, так как относится к потенциально быстро регрессирующим опухолям, оставляя после себя зону липоатрофии, иногда с умеренно выраженной гиперемией кожи и телеангиэктазиями.

**NICH.** Единственным методом лечения является хирургическое удаление опухоли, иногда с предварительной эмболизацией питающего сосуда, так как

оперативное вмешательство может сопровождаться значимым кровотечением из артериовенозных шунтов [4]. Эмболизация проводится за 24 ч до проведения хирургического вмешательства в целях уменьшения кровотечения из артериовенозных шунтов. В последующем возможно проведение пластической реконструкции.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ребенок родился на 36-й неделе гестации с нормальными антропометрическими данными. По шкале Апгар 6/6 баллов за счет выраженной дыхательной недостаточности. При рождении диагностированы двусторонняя пневмония, гигантская гемангиома (рисунком 3) левого бедра протяженностью от паховой складки до коленного сустава (впервые была выявлена антенатально на 27-й неделе гестации), гепатоспленомегалия (+ 4 см/+2 см из-под края реберной дуги), геморрагический синдром – кровоточивость из верхних дыхательных путей. Сразу после рождения ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких.

По месту жительства проведено обследование в следующем объеме:

1. Общий анализ крови: лейкоциты –  $23 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – 92 г/л (при рождении), тромбоциты –  $21 \times 10^9/\text{л}$ ; нормобласты 42:100.

2. Коагулограмма: фибриноген – 1,1 г/л.

3. Эхокардиография: дилатация полостей сердца, регургитация на митральном клапане, сброс слева направо – открытый аортальный проток 2,1 мм.

4. Ультразвуковое исследование сосудов левой ноги: дилатация вен левой нижней конечности, арте-

Рисунок 2  
Эволюция врожденных гемангиом [11]

Figure 2  
Evolution of congenital hemangiomas [11]





риовенозные множественные соустья с формированием большого объемного возврата крови к сердцу.

5. КТ пораженной конечности: деформация мягких тканей передней поверхности левого бедра за счет наличия кавернозной гемангиомы размерами  $7,5 \times 6 \times 2,6$  см (объем  $61 \text{ см}^3$ ), активно кровоснабжаемой расширенными и извитыми ветвями бедренной артерии. В средней трети бедра контур гемангиомы сливается с мышцами.

6. МРТ головного мозга: субарахноидальное кровоизлияние (в раннем неонатальном периоде), субдуральная гематома правой височной области.

7. Невролог: левосторонний пирамидный синдром.

На основании данных клинического осмотра и обследования ребенку был поставлен диагноз: кавернозная гемангиома, синдром Казабаха–Мерритт (СКМ).

После постановки диагноза была инициирована специфическая терапия:

- преднизолон в начальной дозе  $5 \text{ мг/кг/сут}$  с последующим постепенным снижением и полной отменой через 7 нед.

- 2 курса 2-недельной метрономной терапии (МТ) в составе циклофосфан  $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в течение 14 дней + винбластин  $1 \text{ мг/м}^2$  3 раза в неделю (всего 6 доз). Интервал между курсами МТ – 14 дней.

Специфическая терапия проводилась на фоне сопроводительной, которая включала противомикробную, а также трансфузионную терапию (тромбоцитарная взвесь – №2, свежезамороженная плазма – №5, эритроцитарная масса – №6).

После проведенного 1-го курса МТ в комбинации с преднизолоном был достигнут гематологический ответ (восстановление количества тромбоцитов –  $329 \times 10^9/\text{л}$  и фибриногена –  $2,29 \text{ г/л}$ ), отмечено уменьшение окружности пораженного бедра на 2 см, над всей поверхностью образования сформировался гигантский черный струп (рисунок 4).

Спустя 2 мес от начала терапии ребенок был направлен для дальнейшего лечения в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении в области левого бедра (от паховой складки до надколенника) определялось гигантское объемное образование, плотное, безболезненное; кожа над образованием изменена и представлена коркой каменной плотности черного цвета максимальной толщиной 0,4 см – струп (постнекротические изменения). Отмечается вторичное инфицирование мягких тканей под струпом: гнойно-слизистое зловонное отделяемое.

При обследовании:

1. Общий анализ крови: лейкоциты –  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин –  $114 \text{ г/л}$ , тромбоциты –  $144 \times 10^9/\text{л}$ .

2. Коагулограмма: фибриноген –  $1,59 \text{ г/л}$  (норма  $2\text{--}3,93 \text{ г/л}$ ), D-Димер –  $765 \text{ нг/мл}$  (норма  $0\text{--}243 \text{ нг/мл}$ ).

**Рисунок 3**

Гигантская гемангиома левого бедра (при рождении)

**Figure 3**

Giant hemangioma of left thigh (at birth)



**Рисунок 4**

Вторичные изменения мягких тканей левого бедра (струп) в области врожденной гемангиомы

**Figure 4**

Secondary changes in the soft tissues of the left thigh (eschar) in the area of congenital hemangioma



3. Пересмотр КТ с места жительства (рисунки 5 и 6): в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, а также в 3D-реконструкции в мягких тканях левого бедра определяется массивное гиперваскулярное образование общим объемом опухоли  $70 \text{ см}^3$ .

Учитывая клиническую характеристику опухоли, а также динамику заболевания – очень быстрый ответ на терапию (после первого курса восстановление показателей гемограммы и коагулограммы, уменьшение размеров образования), было сделано предположение, что у ребенка имеет место иной гистологический вариант гемангиомы, нежели КГЭ/ПА (именно данный гистологический вариант лежит в основе СКМ). Для верификации диагноза была проведена биопсия образования (после 2 курсов МТ).

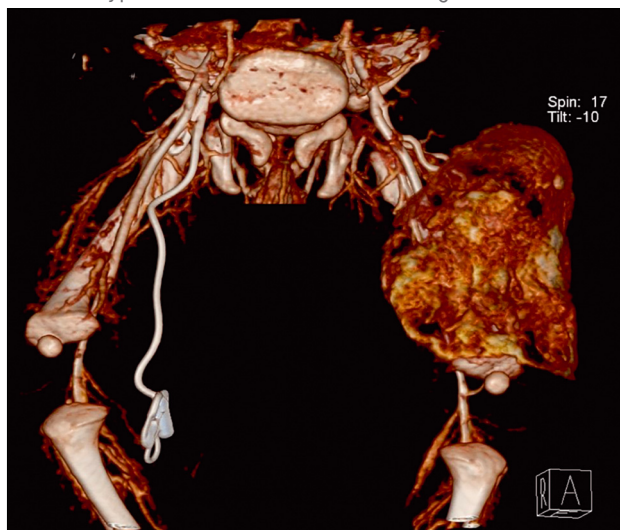
До получения результатов гистологического исследования было решено провести третий блок МТ в комбинации с неселективными  $\beta$ -блокаторами – пропранололом в дозе  $2 \text{ мг/кг/сут}$ .

При гистологическом исследовании была выявлена сосудистая опухоль дольчатого строения (рисунк 7), расположенная среди отечной, местами склерозированной соединительной ткани. Ткань опухоли с четкими границами, характер роста экспансивный. Неопластическая ткань состоит из компактно расположенных тонкостенных мелких кровеносных сосудов (рисунк 8), которые выстланы уплощенным либо выступающим в просвет эндотелием без признаков цитологической атипии (рисунк 9). В центре долек и на периферии образования встречаются сосуды крупного калибра (питающие/дренирующие) (рисунк 8). Встречаются очаги экстрамедуллярного гемопоэза (рисунк 9). По данным иммуногистохимического исследования определяется экспрессия CD31, CD34 (рисунк 10), реакция с антителами к GLUT1 – отрицательная (рисунк 11). В эндотелии щелевидных лимфатических сосудов отмечается экспрессия подопланина (рисунк 12).

**Рисунок 5**

3D-реконструкция, венозная фаза контрастирования. Массивное гипervasкулярное образование левого бедра

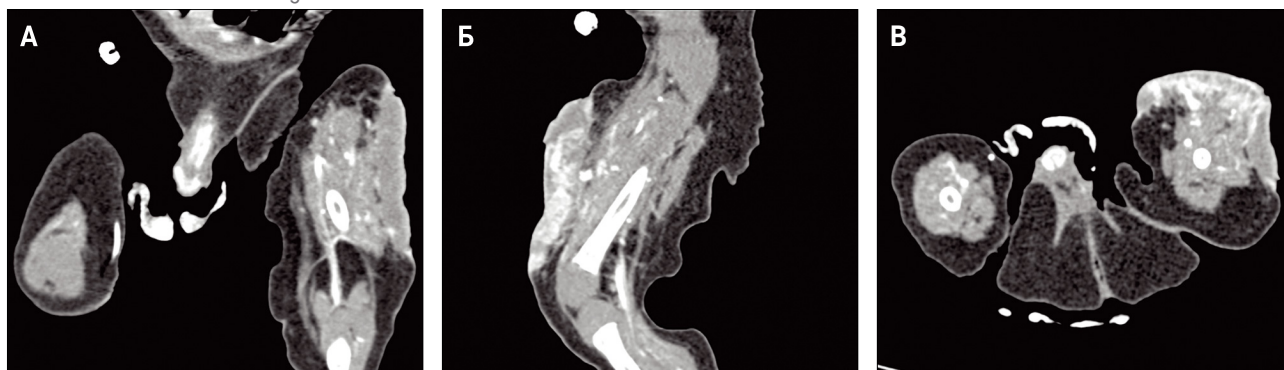
Figure 5  
3D-reconstruction, venous phase of contrast enhancement. Massive hypervascular mass in the left thigh



**Рисунок 6**

КТ в коронарной (А), сагитальной (Б) и аксиальной (В) проекциях, венозная фаза контрастирования. В мягких тканях левого бедра определяется массивное гипervasкулярное образование

Figure 6  
CT in coronal (A), sagittal (B), and axial (B) projections, venous phase of contrast enhancement. Massive hypervascular mass in the soft tissues of left thigh



Таким образом, на основании данных анамнеза, клинического осмотра, динамики заболевания и результатов гистологического исследования, ребенку был поставлен диагноз: врожденная гемангиома, субтип RICH.

После верификации диагноза от дальнейшей интенсивной терапии (ИТ) было решено воздержаться, однако учитывая объем поражения была продолжена терапия неселективными  $\beta$ -блокаторами, а также противомикробная терапия в связи с развитием вторичного инфицирования мягких тканей под некротическим струпом. На момент выписки пациента из стационара отмечена выраженная положительная динамика в виде сокращения размеров образования (уменьшение объема бедра на 4 см), практически полное отторжение некротизированной ткани (рисунк 13).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В педиатрии для большинства сосудистых аномалий диагностика в основном является клинической. В 90% случаев анамнез (возраст появления), клиническая картина и оценка эволюции в течение ближайших месяцев достаточны для верификации диагноза. Тем не менее иногда бывает сложно отличить не только RICH от NICH, но и провести дифференциальный диагноз с другими сосудистыми опухолями: ИГ, ПА и КГЭ (таблица 1).

**ИГ.** Ее всегда легко отличить от любой другой сосудистой опухоли. Основным отличительным иммуногистохимическим маркером для ИГ является GLUT1. Фенотип эндотелиальных клеток во всех стадиях жизненного цикла гемангиомы аналогичен микрососудам плаценты, для которых характерна специфическая экспрессия GLUT1. Экспрессия GLUT1 выявляется в 100% случаев ИГ и он всегда негативен при других формах гемангиом.

**ПА.** Врожденная или приобретенная (как правило, до 5-летнего возраста) ПА [15], чаще имеющая хроническое течение и медленно прогрессирующая, она

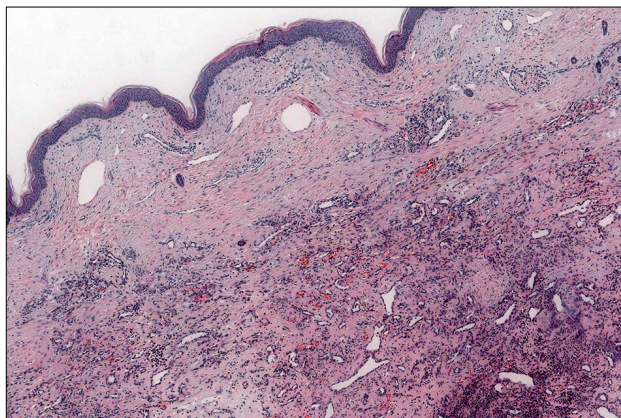


**Рисунок 7**

Кожа с ростом сосудистой опухоли дольчатого строения. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

**Figure 7**

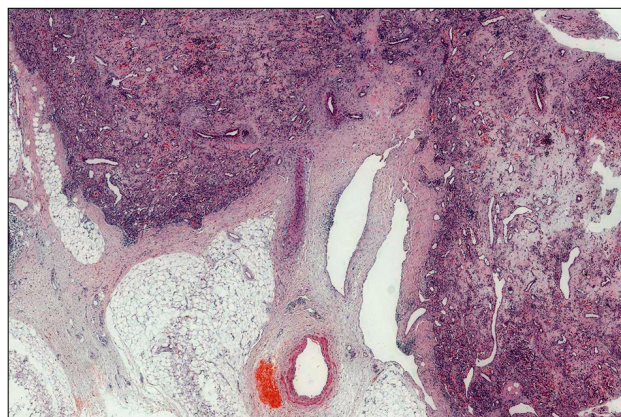
Skin with a growing vascular tumor with a lobular structure. Hematoxylin and eosin staining, × 100

**Рисунок 8**

Неопластическая ткань с экспансивным характером роста, состоит из тонкостенных мелких кровеносных сосудов, расположенных среди отекающей стромы. Встречаются (питающие/дренирующие) сосуды более крупного калибра. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

**Figure 8**

Neoplastic tissues with expansive growth containing small thin-walled blood vessels lying in an edematous stroma and occasional larger (feeding/draining) vessels. Hematoxylin and eosin staining, × 100



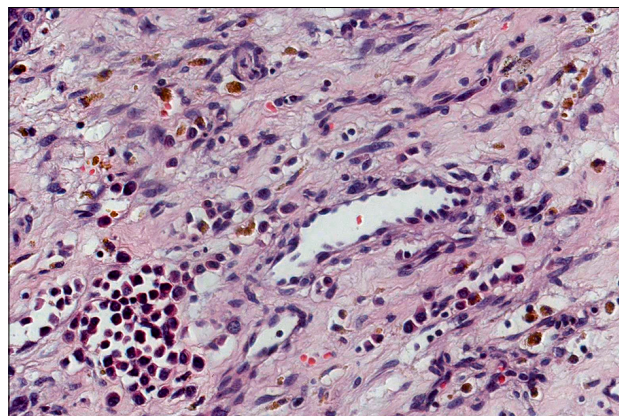
была описана Jones Wilson в 1989 г. [16]. Как потом оказалось, впервые она была упомянута полвека тому назад японскими авторами и называлась ангиобластомой Nakagawa [17]. Не всегда легко провести дифференциальную диагностику с другими сосудистыми опухолями при малом объеме биопсийного материала, так как обе они состоят из четко отграниченных узлов, или, как их образно называют в литературе, «зерен свинца». Узлы расположены дискретно, построены из двух компонентов: пучков вытянутых клеток и мелких тонкостенных капилляров. Клетки вытянутой формы с овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином, мелкие ядрышки присутствуют в единичных клетках. Митотическая активность и цитологическая атипия не определяются. Капилляры преимущественно щелевидной или полулунной формы.

**Рисунок 9**

Сосуды выстланы уплощенным либо выступающим в просвет эндотелием без признаков цитологической атипии. Встречаются очаги экстрамедуллярного гемопоэза. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

**Figure 9**

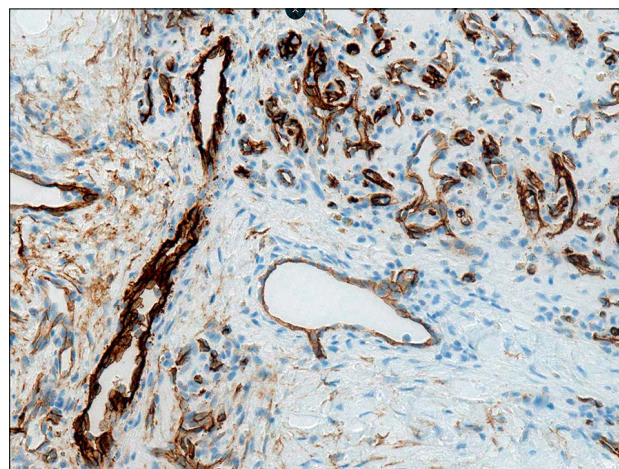
The vessels are lined with endothelial cells (either flattened or projecting into the lumen) without any signs of cytologic atypia. Occasional foci of extramedullary hematopoiesis. Hematoxylin and eosin staining, × 400

**Рисунок 10**

В эндотелии патологических сосудов определяется экспрессия CD34, × 200

**Figure 10**

CD34 expression in the endothelium of the pathological vessels, × 200



При иммуногистохимическом исследовании клетки образования тотально экспрессируют CD31, CD34. Экспрессия подопланина и фактора VIII определяется в эндотелии некоторых щелевидных тонкостенных сосудов. ПА GLUT1-негативна. Преимущественно опухоль локализуется в области плечевого пояса, шеи, проксимальных отделов конечностей. Клинически она представлена либо инфильтрирующим красным пятном, плохо отграниченным, либо многочисленными с разной степенью интенсивности красными папулами. Отмечается болезненность при пальпации, иногда достаточно выраженная [15]. Может отмечаться локальный гипертрихоз и/или гипергидроз. Описаны случаи спонтанного регресса. В некоторых случаях при локализации опухоли на конечностях происходит инфильтрация

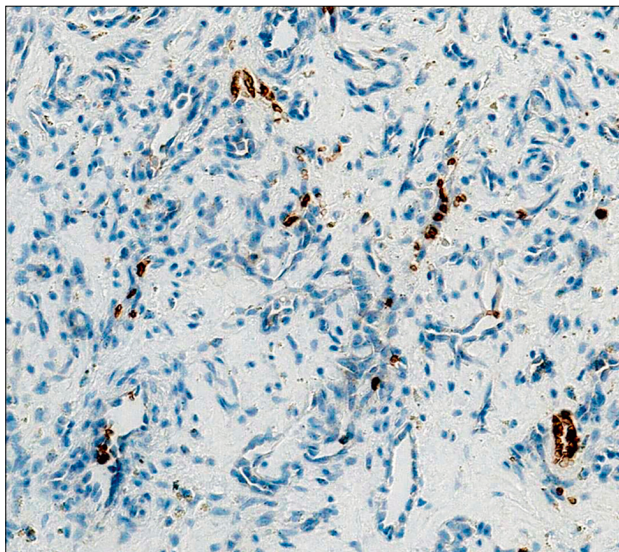


**Рисунок 11**

В эндотелии патологических сосудов негативная реакция с антителами к GLUT1,  $\times 200$

**Figure 11**

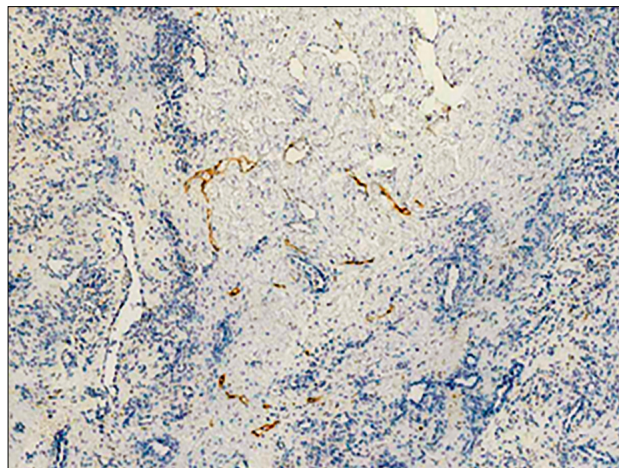
The endothelium of the pathological vessels is negative for GLUT1,  $\times 200$

**Рисунок 12**

Вблизи питающих/дренирующих сосудов определяются немногочисленные щелевидные лимфатические сосуды (в эндотелии определяется экспрессия подопланина),  $\times 200$

**Figure 12**

Near the feeding/draining vessels, there are a small number of slit-like lymphatic vessels (with Podoplanin expression in the endothelium),  $\times 200$

**Рисунок 13**

Состояние сосудистого образования в динамике: в процессе лечения и естественной инволюции

**Figure 13**

The vascular tumor during treatment and natural involution



и склерозирование кожи [18]. Склеротические изменения могут затрагивать подлежащие мышцы и суставы с развитием тяжелых функциональных расстройств. ПА может осложниться развитием СКМ.

**КГЭ.** Это очень редкая сосудистая опухоль (частота неизвестна). Она может выявляться или быть незаметной с рождения с постепенным увеличением в течение первых месяцев жизни. Это сосудистое образование, которое характеризуется гигантскими размерами с преимущественной локализацией на конечностях, в области верхнего плечевого пояса и шеи. По своим характеристикам – это опухоль с промежуточной степенью злокачественности, т. е. она обладает локально инфильтративным ростом, но без способности к метастазированию.

Характерно увеличение регионарных лимфатических узлов. Образование представлено ярко-красным пятном, слегка возвышающимся, горячим и плотным при пальпации с выраженным инфильтративным компонентом, представляя единое целое с подлежащими тканями. Иногда на поверхности отмечаются гипертрихоз и гипергидроз. Опухоль может сопровождаться болевым синдромом, который возникает при кровоизлиянии в ее ткань. Гистологически отличается от ПА более высокой клеточностью и диффузным расположением элементов. Неопластическая ткань построена из разновеликих concentрических скоплений клеток овальной и вытянутой формы вокруг центрально расположенных тонкостенных кровеносных сосудов. Митотическая активность варьирует от низкой до 1–2 фигур митоза в



**Таблица 1**  
Дифференциальный диагноз основных сосудистых опухолей

Table 1  
The differential diagnosis of the most common vascular tumors

Вариант Variant	Характеристика Characteristic	Возраст Age	Клиника Clinic	Преимущественная локализация Preferential Localization	Эволюция Evolution	Лечение Treatment
ИГ Infantile hemangioma	Приобретенная/ Доброкачественная Acquired/benign	1–3 нед (поверхностная ИГ) 3–4 мес (подкожная ИГ) 1–3 weeks (superficial infantile hemangioma) 3–4 months (subcutaneous infantile hemangioma)	Ярко-красная, бугристая (поверхностная) В виде опухоли от бледной до синюшного цвета (подкожная) сочетание признаков (смешанная) Bright red, bumpy (superficial) In the form of a tumor from pale to bluish color (subcutaneous), a combination of signs (mixed)	Голова/шея Head/neck	1. Спонтанный регресс 2. Осложнения 1. Spontaneous regression 2. Complications	1. Наблюдение 2. Пропранолол 1. Observation 2. Propranolol
RICH	Врожденная/ доброкачественная Congenital/benign	Внутриутробно In utero	Гигантский узел фиолетового цвета, теплый Giant purple knot, warm	Голова/шея/ конечности Head/neck/ limbs	Спонтанный регресс к 6–18 месяцам (100%) Spontaneous regression by 6–18 months (100%)	Наблюдение Observation
NICH	Врожденная/ доброкачественная Congenital/benign	Внутриутробно In utero	Гигантский узел фиолетового цвета, теплый Giant purple knot, warm	Голова/шея/ конечности Head/neck/ limbs	Нет спонтанной регрессии Without spontaneous regression	Хирургическое удаление Surgical removal
ПА/КГЭ ТА/КНА	Приобретенная/ промежуточная степень злокачественности Acquired/ intermediate grade of malignancy	< 5 лет < 5 years	Плотное инфильтративное пятно, горячее, от нормального до ярко-красного/ бордового цвета, болезненное; локальный гипергидроз/гипертрихоз Dense infiltrative spot, hot, from normal to bright red/ bard color, painful; local hyperhidrosis/hypertrichosis	Шея/плечевой пояс/ проксимальные отделы конечностей Neck/shoulder girdle/ the proximal parts of the extremities	Риск развития СКМ Risk of SCM	Гормоны/ химиотерапия Hormones/ chemotherapy

одном поле зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют CD34, CD31, в щелевидных сосудах и веретеновидных клетках на периферии долек определяется экспрессия подопланина. Экспрессия SMA – в гладкомышечных элементах сосудистой стенки. Негативная реакция с антителами к GLUT1 [19].

В настоящее время известно, что КГЭ является основной причиной развития СКМ: тромбоцитопения и коагулопатия потребления с угрозой кровотечения и кровоизлияния. При развитии данного синдрома отмечается выраженный локальный геморрагический синдром, а летальность составляет 30%. В более редких случаях (в отличие от ПА) она может не сопровождаться развитием СКМ. Диагноз ставится клинически, а также на основании лабораторных исследований (общий анализ крови, коагулограмма + D-Димер) и данных визуализации (КТ/МРТ с контрастным усилением). В сомнительных случаях может быть выполнена биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Почему порой так сложно бывает провести дифференциальный диагноз даже на основании дополнительных исследований? Что общего имеют эти сосудистые опухоли (RICH, КГЭ, ПА)? Что делает их схожими между собой не только клини-

чески, но и биологически? Это наличие лимфатических сосудов! Есть ли связь между лимфатическим фенотипом опухоли и тромбоцитопенией? Безусловно! Сосудистые опухоли, вовлекающие в патологический процесс лимфатические сосуды, могут способствовать захвату тромбоцитов с образованием тромбов и с развитием коагулопатии потребления. Маркером эндотелиальных клеток лимфатических сосудов является подоплатин (рисунки 12 и 14).

Подоплатин – естественный лиганд рецептора CLEC-2, который высоко экспрессируется на тромбоцитах. CLEC-2 известен как сильный активатор тромбоцитов [20, 21]. Связывание подопланина с рецептором CLEC-2, похоже, является основным активатором образования тромбов, что наблюдается при опухолях с подоплатин-позитивным лимфатическим фенотипом (рисунок 15).

В таблице 2 представлены сосудистые опухоли, которые могут сопровождаться тромбоцитопенией и/или коагулопатией потребления.

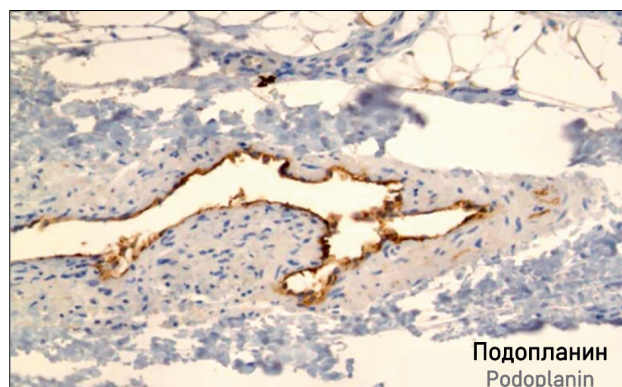
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство гемангиом очень легко распознать, диагноз клинический и не требует дополнительных исследований.

Главным шагом в постановке диагноза является анамнез, в частности возраст возникновения образования. Так сосудистые образования, которые полностью сформированы к рождению и не обладают пролиферативным потенциалом после рождения, скорее всего, относятся к врожденным гемангиомам. Если сосудистое образование появилось после рождения (обычно в первые 3–4 нед), имеет тенденцию к росту в течение 6–12 мес с последующей медленной инволюцией, можно думать об ИГ. Что касается КГЭ, то она может выявляться как сразу после рождения, так и в ближайшие 3–4 мес после рождения, обладает способностью к росту и распространению в подлежащие ткани, без склонности к самостоятельному разрешению патологического процесса. Другим важным критерием для диагностики является клинический аспект образования: цвет, наличие или отсутствие инфильтрации подлежащих тканей, локальная температура, болевой синдром, а также наличие геморрагического синдрома, локальных изменений кожи в области гемангиомы (гипергидроз, гипертрихоз). Диагностика заболевания может быть дополнена УЗИ и МРТ

**Рисунок 14**  
Экспрессия подопланина

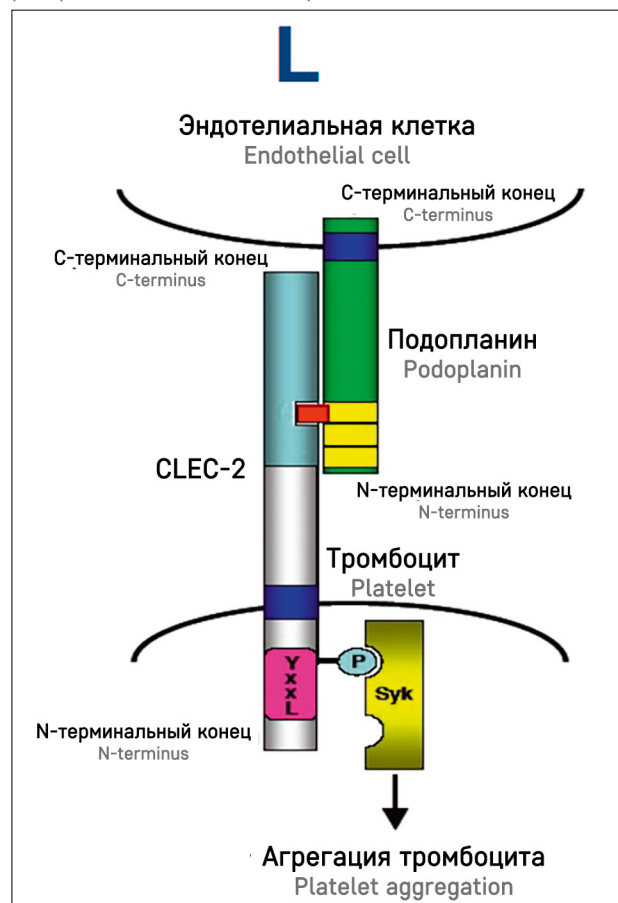
Figure 14  
Podoplanin expression



[22, 23]. В некоторых ситуациях показана биопсия образования (надо помнить об очень высоком риске кровотечения) для исключения как сосудистых образований, так и других неоплазий (инфантильный миофиброматоз, инфантильная фибросаркома, рабдомиосаркома и др.).

**Рисунок 15**  
Взаимодействие эндотелиальной клетки с тромбоцитом путем связывания подопланина с рецептором CLEC-2

Figure 15  
Interaction of an endothelial cell with a platelet by binding podoplanin to the CLEC-2 receptor



**Таблица 2**

Сосудистые опухоли, которые могут сопровождаться тромбоцитопенией и/или коагулопатией потребления

Table 2

Vascular tumors that may be accompanied by thrombocytopenia and/or coagulopathy

Сосудистая опухоль Vascular tumor	Характеристика Characteristics
ПА/КГЭ Tufted angioma/Kaposiform hemangioendothelioma	Глубокая стойкая тромбоцитопения с тяжелой гипофибриногенемией, коагулопатией потребления и повышением D-Димера: СКМ Profound and sustained thrombocytopenia with profound hypofibrinogenemia, consumptive coagulopathy and elevated D-dimer (Kasabach-Merritt phenomenon)
RICH	Транзиторная легкая/умеренная тромбоцитопения +/- коагулопатия потребления с повышением уровня D-Димера Transient mild/moderate thrombocytopenia, +/- consumptive coagulopathy and elevated D-dimer
Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией/кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией Multifocal lymphangiomaendotheliomatosis with thrombocytopenia/cutaneousvisceral angiomatosis with thrombocytopenia	Стойкая, периодическая, от умеренно выраженной до тяжелой тромбоцитопения с кровотечением из желудочно-кишечного тракта или геморражем в паренхиму легкого Sustained, fluctuating, moderate to profound thrombocytopenia with gastrointestinal tract bleeding or pulmonary hemorrhage
Капошиформный лимфангиоматоз Kaposiform lymphangiomatosis	Легкая или умеренно выраженная тромбоцитопения +/- гипофибриногенемия и повышение уровня D-Димера Mild to moderate thrombocytopenia +/- hypofibrinogenemia, and D-dimer elevation



Благодаря использованию иммуногистохимического исследования с антителами к GLUT1, гистологическая диагностика ИГ не составляет трудностей в любой фазе ее биологического цикла. Кроме того, при ИГ никогда не выявляются артериовенозные фистулы.

Необходимость в биопсии возникает и в тех случаях, когда опухоль очень большая и клинически напоминает КГЭ/ПА и/или сопровождается тромбоцитопенией и коагулопатией потребления. Тромбоцитопения и коагулопатия при RICH обычно имеют умеренно выраженный и самоограниченный характер и не сопровождаются жизнеугрожающими кровотечениями [24]. Тем не менее RICH может быть ошибочно принят за СКМ, в основе которого лежат КГЭ и ПА. Именно так произошло и у нашего пациента. Верификация варианта сосудистой аномалии, безусловно, является очень важной не только с академической точки зрения, но самое главное и с прогностической. Зная гистологический вариант и, соответственно, биологию опухоли, можно правильно выбрать тактику терапии, избегая агрессивных методов лечения и травмирующих оперативных вмешательств, которые могут ставить под угрозу жизнь пациента. Спустя 15 мес мы видим прекрасный результат инволюции сосудистого образования (рисунок 16).

**Рисунок 16**

Вторичные остаточные рубцовые изменения мягких тканей левого бедра в области ранее выявляемой гемангиомы

**Figure 16**

Secondary residual scarring of the soft tissues of the left thigh in the area of previously detected hemangioma



#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

## Литература

- Salazard B. Les anomalies vasculaires de l'enfant. *Mt pédiatrie* 2009; 12: 58–65.
- Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 62 (3): 412–22. DOI: 10.1097/00006534-198203000-00002
- Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375–423.
- Enjolras O., Picard A., Soupre V. Hémangiomes congénitaux et autres tumeurs vasculaires infantiles rares. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2006; 51 (4–5): 339–46.
- North P.E., Waner M., James C.A., Mizeracki A., Frieden I.J., Mihm M.C. Congenital nonprogressive hemangioma. A distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1607–20.
- Chiaverini C., Kurzenne J.Y., Rogopoulos A., Ortonne J.P., Lacour J.P. Hemangioma congenital non-involutive: deux cas. *Ann Dermatol Vénereol* 2002; 129: 735–7.
- Berenguer B., Mulliken J.B., Enjolras O., Boon L.M., Wassef M., Josset P., et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (6): 495–510. DOI: 10.1007/s10024-003-2134-6
- Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Laday E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatric Surg* 2012; 47 (1): 165–70. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.037
- Christison-Laday E.R., Burrows P.E., Alomari A., Dubois J., Kozakewich H.P., Lane T.S., et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62–8.
- Enjolras O., Mulliken J.B., Boon L.M., Kozakewich H.P.W., Burrows P.E. Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plas Reconstr Surg* 2001; 107:1647–54.
- Peschechodova E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2015:19.
- Wechesler J. Pathologie cutanée tumorale. 2<sup>nd</sup> edition. 2016. Pp. 280–281.
- Nasser E., Piram M., McCuaig C.C., Kokta V., Dubois J., Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 75–9.
- Holland K.E., Drolet B.A. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 1069–83.
- Satter E.K., Graham B.S., Gibbs N.F. Congenital tufted angioma. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 445–7.
- Wilson-Jones E., Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma): a benign progressive angioma not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 214–25.
- Igarashi M., Oh-I T., Koga M. The relationship between angioblastoma (Nakagawa) and tufted angioma: report of four cases with angioblastoma and a literature-based comparison of the two conditions. *J Dermatol* 2000; 27: 537–42.
- Catteau B., Enjolras O., Delaporte E., Friedel J., Brevière G.M., Wassef M., et al. Angiome en touffes sclerosant. À propos de quatre observations. *Ann Dermatol Vénereol* 1998; 125: 682–7.
- Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M.N., Folpe A.L., Weiss S.W. Kapoiform hemangioendothelioma. A study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 559–68.
- Мартыанов А.А., Канева В.Н., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. CLEC-2-индуцированная внутриклеточная сигнализация в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия* 2018; 64 (5): 387–96.
- Глуханюк Е.В., Демина М.А., Игнатова А.А., Орехова Е.В., Хачатрян Л.А., Пантелеев М.А. Первый опыт оценки функции активности тромбоцитов у больных с синдромом Казабаха-Мерритт. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2016; 15 (4): 21–7.
- Konec O., Burrows P.E., Mulliken J.B., Fishman S.J., Kozakewich H.P.W. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol* 2003; 33: 15–9.
- Rogers M., Lam A., Fischer G. Sonographic findings in a series of rapidly involuting congenital hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 5–11.
- Baselga E., Cordisco M.R., Garzon M., Lee M.T., Alomar A., Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1363.