

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 21.09.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206

Просто о сложном: инфантильная гемангиома

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая

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

Инфантильная гемангиома (ИГ) – это самая частая доброкачественная сосудистая опухоль детей первого года жизни, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток под действием основных проангиогенных факторов VEGF и FGF. Она развивается в первые недели после рождения, формируясь на протяжении 3–9 мес с регрессом в последующие 3–7 лет. Три четверти ИГ имеют нодулярную форму и не сопровождаются мальформациями. В то время как сегментарные ИГ чаще всего ассоциированы с синдромальными формами. Несмотря на спонтанный регресс (в 90% случаев), некоторые формы и локализации ИГ могут приводить к развитию осложнений как локальных, так и ставящих под угрозу витальные функции. В подавляющем большинстве случаев диагноз основывается на данных анамнеза, характерных признаков опухоли и клинического течения. Дополнительные исследования (ультразвуковая доплерография, магнитно-резонансная томография/компьютерная томография) необходимы при осложненных формах и в сомнительных клинических случаях. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, ангиогенез, сегментарная гемангиома, гемангиоматоз

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 192–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206

Infantile hemangioma explained in simple terms

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia

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

Infantile hemangioma (IH) it is the most common benign vascular tumor in children of the first year, which is based on abnormal proliferation of endothelial cells under the influence of the main pro-angiogenic factors VEGF and FGF. It develops in the first weeks after birth, forming over 3–9 months with regression in the next 3–7 years. Three-quarters of infantile hemangiomas are nodular and are not accompanied by malformations. At the same time, segmental IH is most often associated with syndromic forms. Despite spontaneous regression (in 90% of cases), some forms and localization of IH can lead to the development of complications, local and endangering vital functions. In most cases, the diagnosis is based on anamnesis, characteristic features of the tumor, and clinical course. Additional studies (ultrasound DG, MRI/CT) are necessary in complicated forms and in doubtful clinical cases. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: infantile hemangioma, angiogenesis, segmental hemangioma, hemangiomatosis

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 192–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206

Классификация

Первая классификация сосудистой патологии была опубликована Mulliken и Glowacki в 1982 г. Она основывалась на биологии и пролиферативном потенциале сосудистых аномалий [1].

В 1992 г. было создано Международное общество по изучению сосудистых опухолей (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) под руководством Mulliken, которое в последующем опубликовало классификацию, учитывающую клинические, радиологические, гистологические и гемодинамические характеристики сосудистых аномалий, что позволило стандартизировать номенклатуру. В настоящее время введено понятие «сосудистые аномалии». Все сосудистые аномалии разделены на две большие группы: сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (таблица 1) [2].

Сосудистые мальформации сформированы к рождению, даже если они не всегда визуализируются

клинически, и представляют собой морфогенетическую аномалию сосудистой сети без пролиферации эндотелиальных клеток. Именно поэтому они никогда не регрессируют. Данная патология является результатом нарушения формирования сосудов [3]. Частота встречаемости составляет 1–1,5% в общей популяции, по данным молекулярно-генетической лаборатории клинического университета Saint-Luc. По характеру кровотока сосудистые мальформации разделены на две группы: мальформации с низким кровотоком (slow-flow) (капиллярные, венозные, лимфатические или комбинированные) и мальформации с высоким кровотоком (fast-flow) (артериальные, артериовенозные, артериовенозные фистулы). Кроме того, выделяют мальформации крупных магистральных сосудов и мальформации в рамках синдромальных заболеваний.

Сосудистые опухоли с гистологической точки зрения характеризуются пролиферацией эндотели-

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

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 the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Таблица 1
Сосудистые аномалии, классификация ISSVA 2014 г.

Table 1
Vascular anomalies, ISSVA 2014 classification

Сосудистые аномалии Vascular anomalies				
Сосудистые опухоли Vascular	Сосудистые мальформации Vascular malformations			
Доброкачественные Benign	простые simple	комбинированные combined	аномалии крупных магистральных сосудов of major named vessels	ассоциированные с другими аномалиями (синдромы) associated with other anomalies
Локально агрессивные Locally aggressive or borderline	CM Лимфатическая Венозная Артериовенозная* мальформация Артериовенозная фистула* Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations Arteriovenous malformations* Arteriovenous fistula*	CVM, CLM LMV, CLMV CAVM* CLAVM* и др. CVM, CLM LVM, CLVM CAVM CLAVM, others	Лимфатические Венозные Артериальные Аномалии: - отхождения - хода - количества - протяженности - диаметра - наличие шунтов - персистенция -эмбриональных сосудов Affect: lymphatics veins arteries Anomalies of: - origin - course - number - length - diameter (aplasia, hypoplasia, stenosis, ectasia/aneurysm) - valves - communication (avf) - persistence (of embryonal vessel)	- Klippel-Trenaunay - Parkes-Weber - Servelle-Martorell - Sturge-Weber - Maffucci - CLOVES - Proteus - Bannayan-Riley-Ruvalcaba - Макроцефалия – CM - Микроцефалия – CM - Klippel-Trenaunay syndrome - Parkes-Weber syndrome - Servelle-Martorell syndrome - Sturge-Weber syndrome Limb CM + congenital non-progressive limb hypertrophy - Maffucci syndrome - CLOVES syndrome - Proteus syndrome - Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome Macrocephaly – CM Microcephaly – CM
Злокачественные Malignant				

Примечание. CM – капиллярная мальформация; CVM – капиллярно-венозная мальформация; CLM – капиллярно-лимфатическая мальформация; CAVM – капиллярно-артериовенозная мальформация; CLAVM – капиллярно-лимфатико-артериовенозная мальформация; * – с быстрым кровотоком.
 Note. CM – capillary malformations; CVM – capillary-venous malformation; CLM – capillary-lymphatic malformation; LVM – lymphatic-venous malformation; CAVM – capillary-arteriovenous malformation; CLAVM – capillary-lymphatic-arteriovenous malformation; * – with rapid blood flow.

альных клеток. По биологическому поведению сосудистые опухоли подразделяют на доброкачественные (гемангиомы), локально агрессивные/промежуточной степени злокачественности (гемангиоэндотелиомы, за исключением эпителиоидной и др.) и злокачественные (эпителиоидная гемангиоэндотелиома и ангиосаркома и др.) (таблица 2).

Самой частой из всех форм сосудистой патологии является ИГ. Это доброкачественная опухоль, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушенной архитектурой кровеносных сосудов [4].

Эпидемиология

ИГ – самая частая доброкачественная опухоль в педиатрии и самая частая среди всех гемангиом. Частота встречаемости составляет 5–10% [5] у детей первого года жизни и у 30% недоношенных детей с весом менее 1800 г. ИГ чаще встречаются у девочек европеоидной расы (2,5–4:1) [6]. У недоношенных детей соотношение девочки:мальчики меньше – 1,4:1, но значимо увеличивается при осложненных и сегментарных формах ИГ и составляет 9:1 [7].

Этиология

Этиология остается до конца неизвестной. Существуют несколько обсуждаемых гипотез:

1. Плацентарная гипотеза, согласно которой происходит эмболизация тканей плода клетками плаценты. Базирована эта гипотеза на выявлении одинаковых маркеров (GLUT-1, мерозин, антиген Lewis Y, Fc-гамма-рецептор II) [8, 9], выявляемых в сосудах ИГ и плаценты. Прежде всего речь идет о маркере GLUT-1. Эта же гипотеза позволяет объяснить все стадии эволюции ИГ и ее способность к спонтанной инволюции.

2. Возникновение мутации гена, задействованного в пролиферации эндотелиальных клеток.

3. Но совершенно очевидно, что гипоксия, как антенатальная, так и перинатальная, является основной гипотезой возникновения ИГ [10]. На это указывает и большая часть предрасполагающих факторов [11–14]:

- антенатальная гипоксия;
- многоплодная беременность;
- осложненная беременность (преэклампсия, патология плаценты/отслойка плаценты);
- вес при рождении менее 1500 г/недоношенность;

- амниоцентез/хориоцентез;
- женский пол;
- европеоидная раса;
- пожилой возраст матери.

Патофизиология

Считается, что ИГ имеет эмбриональное происхождение, образуясь из мезодермы. В норме формирование сосудистой системы в коже заканчивается на последних неделях гестации. Если это созревание не завершено к рождению, некоторые сосуды остаются под действием стимулирующих факторов, что приводит к их чрезмерной пролиферации и формированию сосудистой опухоли.

Выделяют два этапа в развитии сосудов: васкулогенез и ангиогенез.

Васкулогенез. Это инициальный этап в формировании сосудов, который приводит к дифференцировке *de novo* клеток, происходящих из мезодермы,

в гемангиобласты. Гемангиобласты группируются в островки, центрально расположенные клетки которых превращаются в гемопоэтические, в то время как из периферических образуются ангиобласты, являющиеся предшественниками эндотелиальных клеток. Последние организуются в сосуды, напоминающие капилляры, формируя первичное сосудистое сплетение. Это ключевой этап, который преимущественно стимулируется эндотелиальным фактором роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептором [15].

В основе же формирования сосудистой опухоли лежит нарушение ангиогенеза, обусловленное дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами.

Ангиогенез представляет собой сложно регулируемый процесс, который заключается в ремоделировании (пучкование, объединение, регресс незрелых сосудов) первичного сосудистого сплетения в новые капилляры из предшествующих как в физиологических условиях, так и при патологическом процессе под действием множества стимулирующих и ингибирующих факторов [16].

Три последовательных барьера стоят на пути формирования новых сосудов: базальная мембрана, перicytes, соединительнотканые клетки, которые окружают сосуд, и межклеточный матрикс. Для формирования нового сосуда необходимо разрушение этих барьеров путем активации ферментов системы фибринолиза и стимуляции эндотелиальных клеток циркулирующими или локально активными факторами: uPA (urokinase plasminogen activator) и tPA (tissue plasminogen activator). Эти ферменты активируют в свою очередь матриксные металлопротеиназы (MMPs), разрушающие межклеточный матрикс [17]. MMPs способствуют «отслоению» перicytes, лизированию базальной мембраны и освобождению в экстрацеллюлярном матриксе пространства для экспансии нового сосуда. Активированные эндотелиальные клетки мигрируют из «материнского» сосуда и пролиферируют в сформированной нише экстрацеллюлярного матрикса (рисунки 1).

Миграция и организация сосудистой трубки из эндотелиальных клеток завершается экспрессией интегринов, которые способствуют их связыванию с протеинами межклеточного матрикса. «Главный/материнский» сосуд формируются менее чем за 24 ч, из которого в дальнейшем образуются/пучкуются новые капилляры. Основной сосуд может периодически «артериализироваться», что подразумевает синтез внутренней эластической мембраны гладкомышечных клеток [17]. При гемангиомах в стадии пролиферации определяется высокий уровень MMPs, VEGF и фактора роста фибробластов (fibroblasts growth factors, FGF).

Таблица 2
Сосудистые опухоли, классификация ISSVA 2014 г.

Table 2
Vascular tumors, ISSVA classification 2014

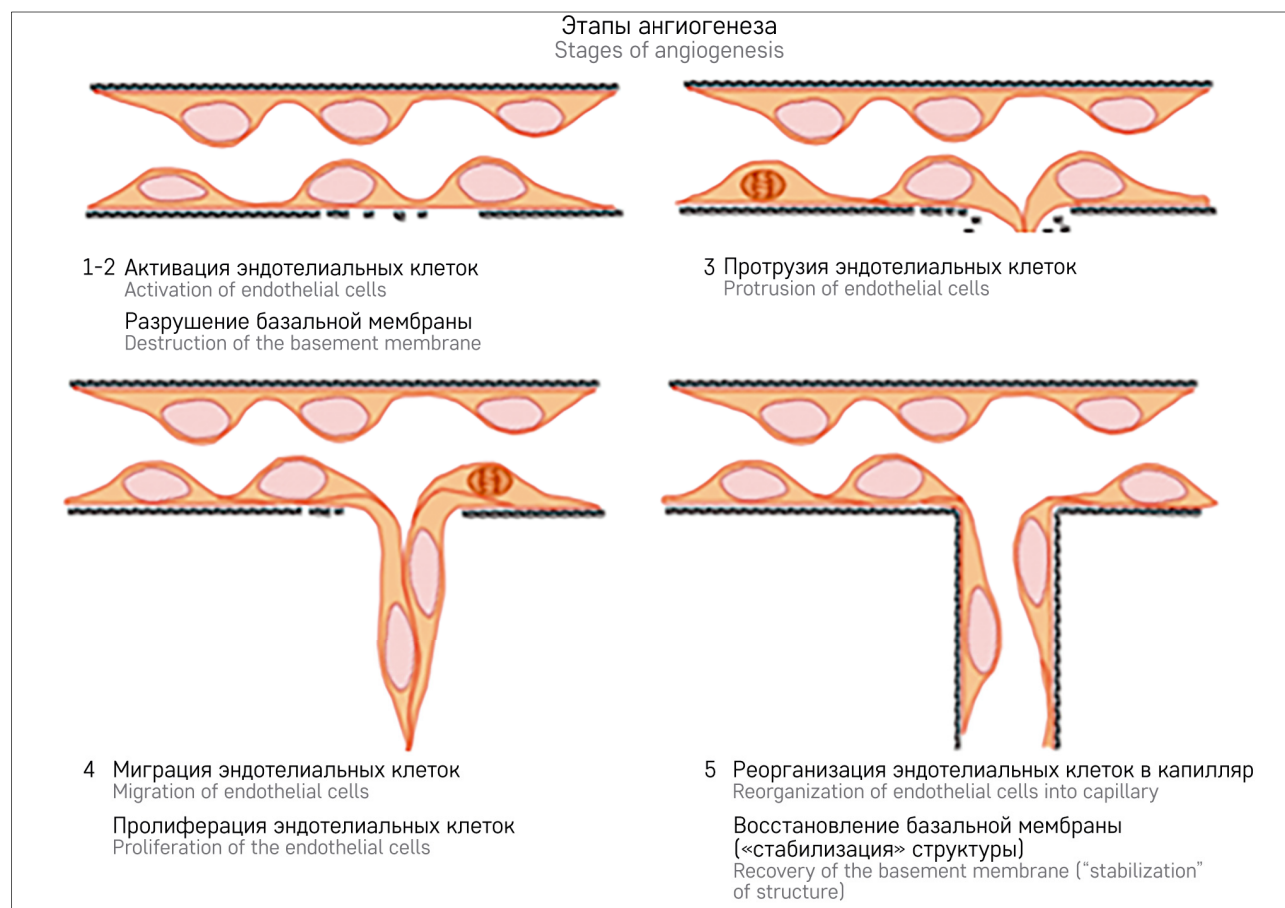
Доброкачественные опухоли Benign vascular tumors	
Инфантильная гемангиома (ИГ) Infantile hemangioma/Hemangioma of infancy	
Врожденные гемангиомы Congenital hemangioma	
RICH (Rapidly involuting congenital hemangioma)	
NICH (Non involuting congenital hemangioma)	
PICH (Partially involuting congenital hemangioma)	
«Пучковая» ангиома (tufted ангиома) Tufted angioma	
Веретеноклеточная гемангиома Spindle-cell hemangioma	
Эпителиоидная гемангиома Epithelioid hemangioma	
Пиогенная гранулема Pyogenic granuloma (aka lobular capillary hemangioma)	
Другие Others	
Локально агрессивные сосудистые опухоли (промежуточная степень злокачественности) Locally aggressive or borderline vascular tumors	
Капошиформная гемангиоэндотелиома Kaposiform hemangioendothelioma	
Ретиформная гемангиоэндотелиома Retiform hemangioendothelioma	
Папиллярная интралимфатическая ангиоэндотелиома, опухоль Дабска Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), Dabska tumor	
Композитная гемангиоэндотелиома Composite hemangioendothelioma	
Саркома Капоши Kaposi sarcoma	
Другие Others	
Злокачественные сосудистые опухоли Malignant vascular tumors	
Ангиосаркома Angiosarcoma	
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома Epithelioid hemangioendothelioma	
Другие Others	

Рисунок 1

Схематическое изображение различных этапов ангиогенеза [18]: 1–3 – активация эндотелиальных клеток под действием стимулирующих факторов, разрушение базальной мембраны с последующей протрузией эндотелиальных клеток; 4 – миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и формирование капиллярной «почки»; 5 – созревание эндотелиальных клеток с формированием просвета в капиллярной «почке», восстановление базальной мембраны. Образование сосудистой сетки

Figure 1

Schematic representation of the different stages of angiogenesis [18]: 1–3 – activation of endothelial cells under the influence of stimulating factors, destruction of the basement membrane with subsequent protrusion of endothelial cells; 4 – migration of endothelial cells, proliferation and formation of a capillary "kidney"; 5 – maturation of endothelial cells with the formation of a lumen in the capillary "kidney", recovery of the basement membrane. The formation of the vasculature



В качестве главных факторов, стимулирующих ангиогенез, можно выделить два:

- VEGF – мощный специфический фактор роста эндотелиальных клеток, способный стимулировать образование капилляров. Это гликопротеин, имеющий несколько изоформ и обладающий мощной митогенной и ангиогенной активностью. Самым активным проангиогенным фактором является VEGF-A. Он фиксируется на специфических рецепторах двух типов (VEGFR-1, VEGFR-2), расположенных на эндотелиальных клетках, предшественниках эндотелиальных клеток и на моноцитах. Фиксация VEGF на рецепторах эндотелиальных клеток приводит к их пролиферации и фенотипической трансформации, выработке протеолитических ферментов, что в совокупности способствует формированию новых сосудов [17]. В условиях гипоксии повышается концентрация и экспрессия VEGF за счет повышения транскрипции фактора HIF-1 (hypoxia-inducible factor). Активная

форма последнего HIF-1 индуцирует транскрипцию гена *VEGF*. Кроме того, в условиях гипоксии секреция VEGF увеличивается под действием интерлейкинов и TGF (transforming growth factor). Все эти факторы способствуют пролиферации эндотелиальных клеток, секреции протеинкиназ (металлопротеиназы), которые необходимы для реорганизации внеклеточного матрикса, координации дифференцировки клеток сосудов и ангиогенеза [17]. Ангиогенные факторы активно секретируются самим эндотелием, особенно интенсивно в условиях характерной для опухоли гипоксии [17]. В результате в опухолевой ткани происходит пара-и аутокринная регуляция ангиогенеза.

- FGFa/FGFb (fibroblasts growth factors). Под действием этих факторов ангиобласты мезодермы дифференцируются в эндотелиальные клетки для формирования эмбриональных сосудов. Они принадлежат, как и VEGF, к семейству ростовых факторов.

FGF был выделен из многих тканей, включая опухолевые [17].

Сформированная таким образом гемангиома проходит три стадии: пролиферации, стабилизации и инволюции. Стадия пролиферации гемангиомы характеризуется быстрым «оборотом» (“turn-over”) эндотелиальных клеток под действием факторов, стимулирующих ангиогенез (коллагеназа IV типа, PCNA, bFGF, VEGF). Высокий уровень сывороточного VEGF и MMPs коррелирует с тяжестью заболевания. Переход из фазы пролиферации в фазу инволюции происходит за счет изменения соотношения между факторами, стимулирующими ангиогенез (bFGF и VEGF) и эндогенными ингибиторами ангиогенеза (ангиостатин, TGF- β – transforming factor β , интерферон- β , TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases – ингибитор неоваскулогенеза,) [19]. Фаза инволюции характеризуется повышенной экспрессией маркера зрелости эндотелиальных клеток – ICAM-1 (CD54) (экспрессируется в пролиферирующих эндоте-

лиальных клетках и представляет собой молекулу межклеточной адгезии). Регресс реализуется путем апоптоза. В фазу инволюции эндотелиальные и стромальные клетки экспрессируют маркеры апоптоза – протеолитические ферменты – каспазу 3.

Гистологические изменения

Три гистологические фазы следуют одна за другой, соответствуя «жизненному» циклу гемангиомы [20].

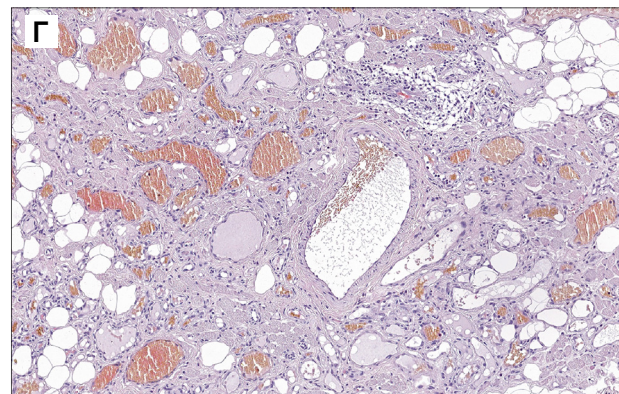
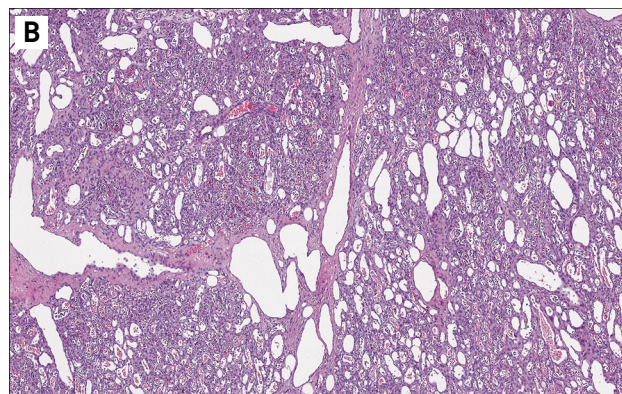
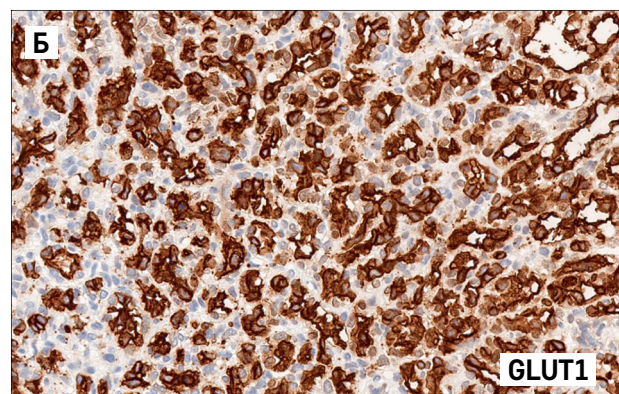
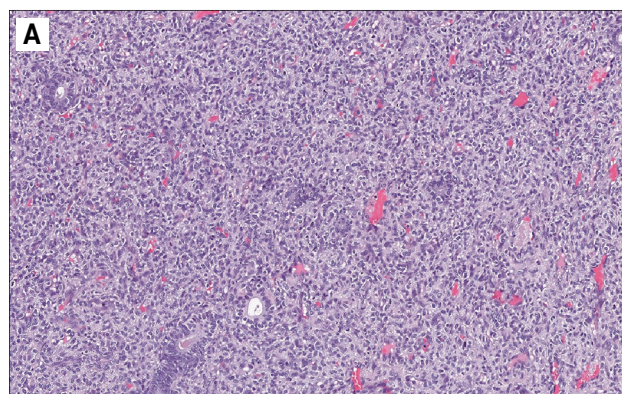
Фаза 1. Гистологически опухоль высокой клеточности и соответствует клинической фазе пролиферации. Определяется незрелая сосудистая ткань, состоящая преимущественно из компактно расположенных эндотелиальных клеток, занимающих практически всю площадь опухоли, формирующих едва различимые сосудистые полости, для визуализации которых может потребоваться использование дополнительных методов исследования (рисунки 2А, Б). Стромальные клетки всегда содержат объемное ядро,

Рисунок 2

ИГ: А – пролиферативная фаза. «Виртуальные просветы сосудов», комбинация из эндотелиоцитов и клеток других линий дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); Б – экспрессия GLUT1 в эндотелии (иммуногистохимическое исследование с антителами к GLUT1, $\times 100$); В – начало инволюции (фаза плато). Капилляры с тонкой стенкой и хорошо видимым просветом сосудов, которые располагаются друг напротив друга (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); Г – изменения после завершения инволюции. Редкие структуры зрелых резидуальных сосудов среди волокнистой соединительной и жировой ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Figure 2

Infantile hemangioma: А – proliferative phase. “Virtual vascular lumen”, a mix of endothelial and cells of another differentiation series (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$); Б – expression of GLUT1 in the endothelium (immunohistochemical examination with antibodies to GLUT1, magnification $\times 100$); В – the beginning of involution (plateau phase). Capillaries with a thin wall and a clearly visible lumen of the vessels, which are located opposite each other (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$); Г – changes after the end of involution. Rare structures of mature residual vessels among fibrous connective and adipose tissue (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)



иногда определяется высокая митотическая активность. Обнаруживается большое количество мастоцитов. Может выявляться периневральная инвазия.

Фаза 2. Опухоль становится более дифференцированной и соответствует клинической стадии стабилизации. Гистологически опухоль имеет дольчатое строение, состоит из четко дифференцированных капилляров с хорошо определяемым просветом, выстланных уплощенным эндотелием (рисунки 2В). Дольки центрированы артериолами и дренирующими венулами. На этой стадии стромальные клетки не определяются.

Фаза 3. Соответствует регрессу. Объем сосудистой пролиферации прогрессивно уменьшается, ткань опухоли замещается волокнистой соединительной и жировой тканью (рисунки 2Г), среди которых определяются редкие отдельно расположенные капилляры [21].

Иммуногистохимическое исследование

В фазе пролиферации клеточная популяция ИГ гетерогенна: полипотентные стволовые клетки (CD133⁺), незрелые эндотелиальные клетки (CD31⁺, CD34⁺), перicyты (SMA⁺), дермальные дендритные клетки (Factor XIIIa⁺), макрофаги, мастоциты, мезенхимальные клетки, миелоидные клетки (рисунки 3).

Эндотелиальные клетки составляют преимущественное большинство и имеют фенотип, общий с эндотелиальными клетками плаценты (Fc-гамма, мерозин, антиген Lewis Y, GLUT1). Самым надежным специфическим маркером, позволяющим провести дифференциальный диагноз с любой другой сосуди-

стой аномалией, является GLUT1, который экспрессируется в 100% случаев ИГ на любой стадии эволюции и не выявляется при других сосудистых новообразованиях (за исключением веррукозной венуло-капиллярной мальформации) [19]. В то же время, как и при любом другом пролиферативном процессе эндотелиальных клеток, ИГ WT1-позитивна.

GLUT1 (Glucose transporter 1; идентифицирован в 2000 г.) – белок, транспортирующий глюкозу. В физиологических условиях он определяется в эндотелиальных клетках сосудов забарьерных тканей, таких как центральная нервная система, сетчатка, плацента, периферические нервы, не определяясь в других сосудах.

WT1 (Wilms tumor gene 1) позволяет провести дифференциальный диагноз между сосудистыми мальформациями и сосудистыми опухолями. Существует мнение, что этот маркер экспрессируется только в пролиферирующих эндотелиальных клетках, но не в компонентах сосудистых мальформаций. В то же время низкая специфичность, вариабельность экспрессии не позволяют универсально трактовать результаты иммуногистохимического исследования с данным антителом.

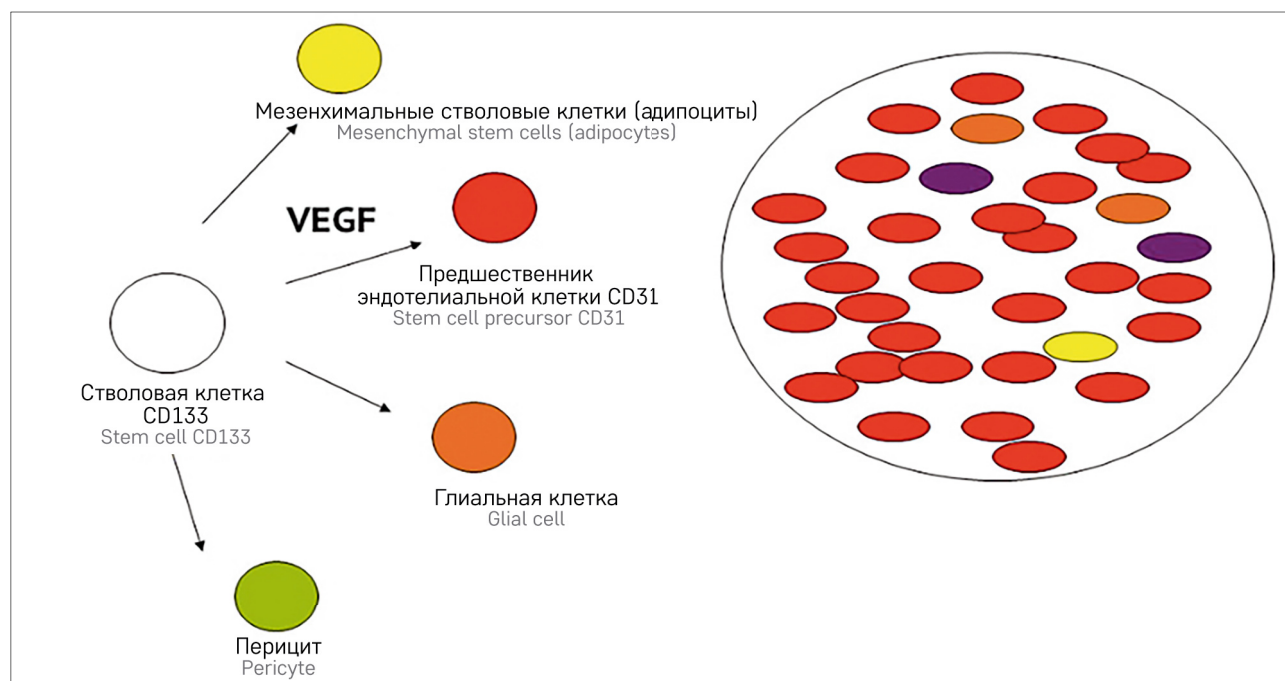
Клинические проявления

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

ИГ имеет плотноэластическую консистенцию, не пульсирует, безболезненна (за исключением случаев, сопровождающихся изъязвлением или периневральной инфильтрацией).

Рисунок 3
Клеточный состав ИГ [22]

Figure 3
Cellular composition of infantile hemangioma [22]



Выделяют три клинические формы:

1. Нодулярная форма, самая частая. Представлена в виде единичного фокуса.

2. Сегментарная форма соответствует определенному анатомическому сегменту/дерматому. С этой формой чаще всего ассоциированы синдромальные формы.

3. Мультифокальная форма – редкая. При наличии менее 5 очагов говорят о гемангиоматозе; при наличии множественных мелких (несколько миллиметров в диаметре) гемангиом речь идет о милиарном гемангиоматозе, который ассоциируется с висцеральными поражениями (чаще всего в патологический процесс вовлекается печень).

Выделяют три типа ИГ в зависимости от глубины поражения кожи и подлежащих тканей:

Рисунок 4
Поверхностная ИГ

Figure 4
Superficial infantile hemangioma



Рисунок 5
Подкожная форма ИГ околоушной области

Figure 5
Subcutaneous infantile hemangioma of the parotid region



1. Поверхностная (кожная) ИГ (рисунок 4). Частота встречаемости 50–60%. Ангиома бугристая, ярко-красная, с четкими краями, выступающая над здоровой кожей, с шероховатой (зернистой) поверхностью, то, что в зарубежной литературе называют туберозной ангиомой, или «клубничной» ангиомой. Этот термин пришел к нам из XVII–XIX веков (по убеждению Гиппократ, мать делает «отметину» на коже плода) [23]. По форме она может быть локальной (нодулярной или сегментарной) или диффузной.

2. Подкожная ИГ (15%) представляет собой опухолевидное образование с четкими границами. Кожа над опухолью от обычной окраски до разной степени синюшности, может быть окружена поверхностной расширенной венозной сетью. Располагается подкожная гемангиома в глубоких слоях дермы и гиподерме. Гемангиома имеет плотнo-эластическую консистенцию, слегка теплая на ощупь, но безболезненная и не пульсирующая (рисунок 5).

3. Смешанная гемангиома (25–35%) имеет две составляющие: поверхностную бугристую и более глубокую – подкожную, которая выходит за границы первой, образуя синюшный ареол [23]. Занимает всю дерму и гиподерму. Как правило, смешанная ИГ представлена в виде единичного фокуса, но бывают и множественные. В последнем случае они могут сочетаться с висцеральным поражением [24, 25].

4. Помимо описанных 3 классических типов ИГ, выделяют еще 4-ю, атипичную. Речь идет о наличии с рождения «образования» на коже, которое напоминает изменения, предшествующие развитию ИГ, так называемые инициальные изменения: слегка возвышающееся эритематозное пятно с тоненькими телеангиэктазиями. Особенностью является практически полное отсутствие пролиферативной фазы (проли-



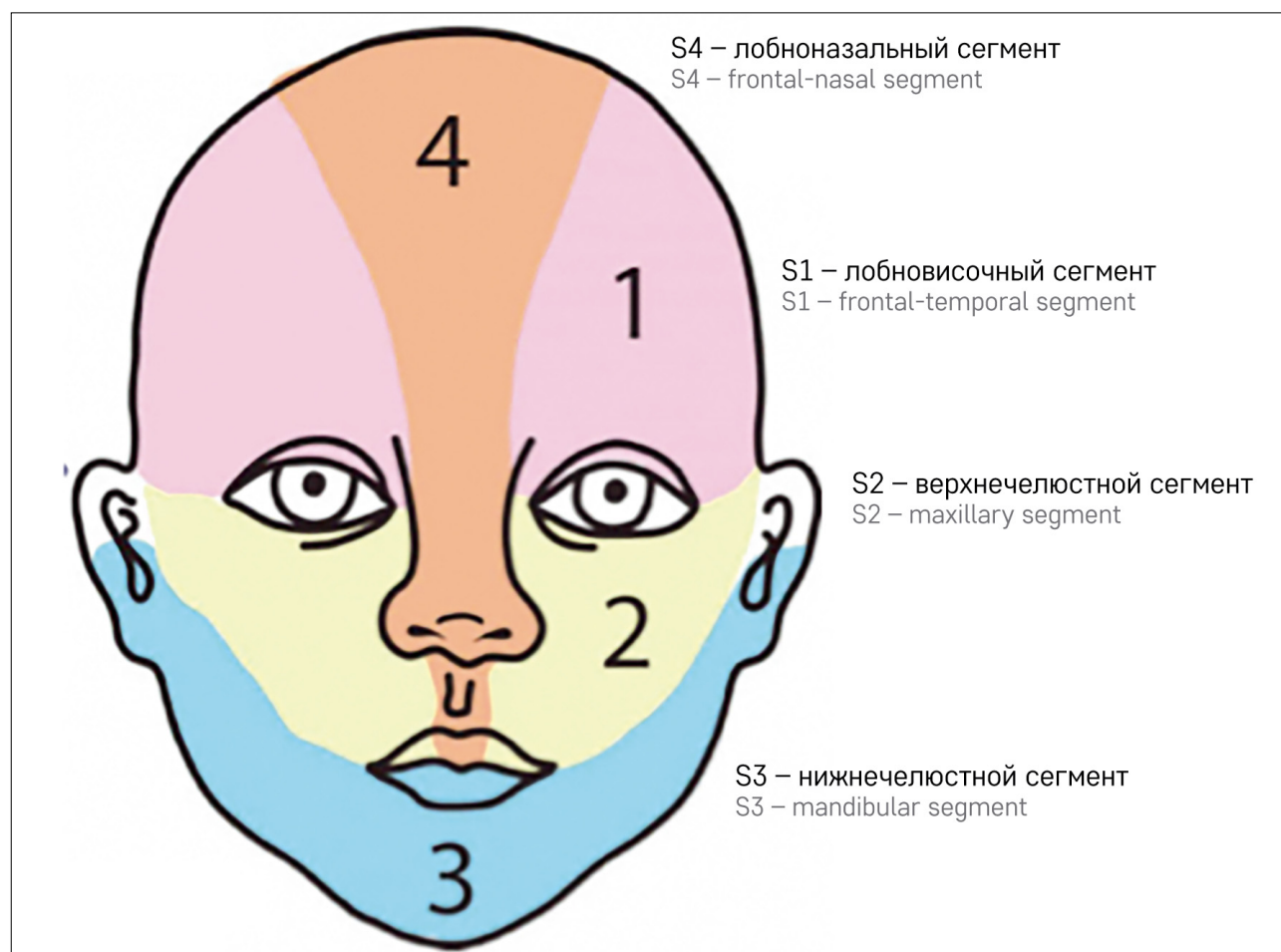
ферации подвергается менее 25% от общей площади поверхности поражения). Эти гемангиомы называют IH-MAG (minimal or arrested growth hemangioma), или abortивная ИГ, или ретикулярная ИГ (классификация ISSVA, 2014 г.). Большинство таких ИГ локализируются на коже нижних конечностей. Пораженная конечность отекает с инфильтрацией подлежащих тканей. Этот тип ИГ чаще сопровождается локальными осложнениями в виде изъязвления и может ассоциироваться с аномалиями мочеполовой системы, а также с сердечной недостаточностью [26].

Размеры

Размеры очень вариабельны: от точечных до гигантских, занимающих полностью конечность или гемиторакс. Большинство (80%) ИГ имеют небольшие размеры, менее 3 см в диаметре, и носят изолированный характер [27]. Что касается гигантских форм, то выделяют 2 типа: располагающиеся поверхностно или пролиферирующие на поверхности и в объеме. Размеры могут быть настолько значимыми, что это приводит к изменениям анатомических границ, особенно при локализации в скуловой области, в околоушной слюнной железе.

Рисунок 6
Сегментарное деление головы [29]

Figure 6
Segmental division of the head [29]



Локализация

Топография самая разнообразная, но чаще всего ИГ локализируются в области головы и шеи: 40% и 20% соответственно [14]. Большинство фокальных форм на лице (76%) располагаются на выступающих участках, 60% из которых – по центральной линии лица [28]. Самые частые – это локализованные формы, лишь 24% – сегментарные. Выделяют 4 зоны расположения, согласно условным сегментам (S1–S4) (рисунок 6).

Некоторые виды локализаций могут указывать на наличие осложнений, при этом сегментарные формы в 11 раз чаще ассоциированы с осложнениями [30].

Эволюция

ИГ представляет собой «динамическую опухоль», т. е. она имеет определенную кинетику, претерпевая три фазы развития: роста, стабилизации и регресса.

Обычно в 70% случаев ИГ при рождении отсутствуют и начинают проявляться лишь через несколько дней/недель после рождения [11, 31]. Необходимо отметить, что подкожные формы могут быть клинически выявлены лишь к возрасту 2–3 месяцев [11].

Инициальные проявления могут быть представлены в 1/3 случаев локальными изменениями кожи в виде бледного пятна, похожего на гамартому, либо в виде бледно-розового пятна/капиллярной сетки, которые в течение последующих нескольких месяцев прогрессивно растут (фаза ранней и быстрой пролиферации сменяется фазой поздней и медленной пролиферации), принимая вид классической гемангиомы.

Фаза пролиферации завершается обычно к 6–8 мес для поверхностных форм или может продлиться до 9–12 мес для подкожных и смешанных форм ИГ [31]. В 80% случаев ИГ удваивает свой размер, достигая финального объема к возрасту 5 месяцев [31], в 5% случаев размер утраивается. И в очень редких случаях (менее 5%) смешанные ИГ достигают гигантских размеров, а пролиферативная фаза может длиться до 24 мес [30].

Приблизительно с возраста 8–9 месяцев начинается фаза стабилизации, которая длится от 12 до 36 мес. В этот период завершается рост ИГ и начинается медленная спонтанная инволюция, которая клинически манифестирует с центрального просветления у кожных гемангиом и «оседания» мягких тканей при подкожных формах. Иногда фазы роста и регресса могут протекать параллельно. В 60% ИГ полностью регрессирует к 4 годам, в 76% – к 7 годам [11], оставляя после себя резидуальный «дряблый карман» (рисунок 7).

Средний возраст завершения фазы инволюции – 3,5 года [31]. Необходимо отметить, что подкожные формы имеют более медленную инволюцию, чем поверхностные (кожные). Они могут регрессировать не полностью, оставляя после себя фиброзно-жировую ткань. Иногда кожа может

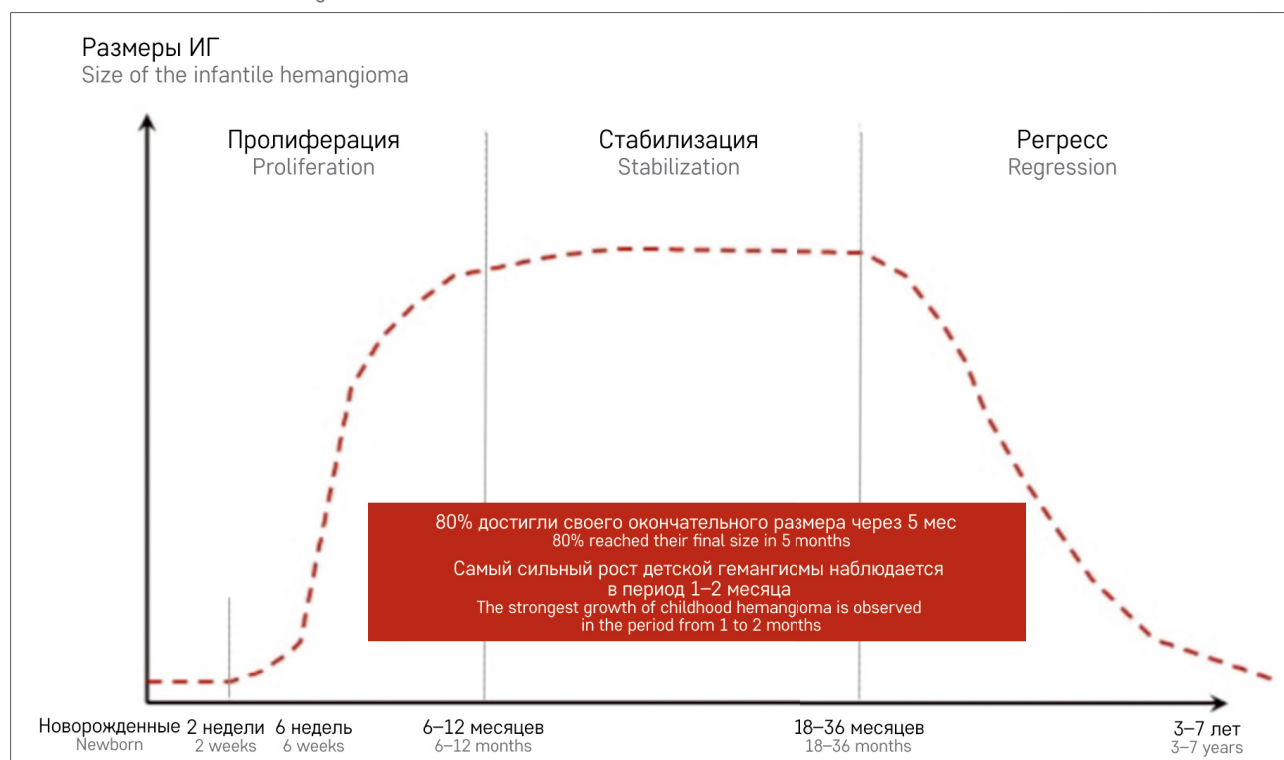
Рисунок 7
Стереотипные этапы эволюции [18]

Figure 7
Stereotypical evolutionary phases [18]



Рисунок 8
Фазы эволюции ИГ [22]

Figure 8
Phases of the infantile hemangioma evolution [22]



стать дряблой из-за потери эластических волокон или развить изменения по типу телеангиэктазий. На рисунке 8 представлены фазы эволюции во временном интервале.

Эти особенности течения гемангиом оправдывают позицию наблюдения при условии, если они не сопровождаются осложнениями.

Осложнения

Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев, некоторые виды локализаций могут приводить к развитию осложнений и требовать медицинского вмешательства либо указывать на возможность системных проявлений [11].

1. ИГ, приводящие к локальным осложнениям (некроз/изъязвление/вторичное инфицирование/кровотечение)/функциональным расстройствам

Локальные осложнения являются самыми частыми (16%), по данным одного из крупных исследований [14], и происходят в пролиферативную фазу [11]. Факторами риска являются большой размер сосудистой опухоли, ее клинические характеристики и топография (складки, верхняя губа и шея), а также локализация на границе со слизистыми.

Гемангиомы особых локализаций:

- Пальпебральная. Окклюзия глаза с риском развития страбизма (в 1/3 случаев), астигматизма или амблиопии пораженного глаза. Последнее осложнение является самым грозным и развивается в 43–60% случаев [32]. Внутриорбитальное и ретроорбитальное распространение ИГ может отодвинуть глазное яблоко, привести к инфильтрации глазодвигательных мышц и сдавлению зрительного нерва со вторичной его атрофией. В редких случаях периорбитальное расположение ИГ может сочетаться с ИГ радужной оболочки.

- Лабиальная. Чаще всего отмечается поражение верхней губы (70%), а также перibuкальная локализация. Изъязвления, повышенное слюноотечение, расстройство сосания, а также могут наблюдаться структурные нарушения со стороны формирования челюсти и зубов, особенно при распространенных формах. Локализация ИГ в области нижней губы (25%) может приводить к снижению ее мышечной силы, а в 30% случаев может развиваться поражение подглоточного пространства. При таких локализациях необходим обязательный осмотр ЛОР-врача, а также проведение дополнительных исследований.

- Назальная. Угроза повреждения и деформации нижележащих хрящевых структур в результате некроза, вторичное инфицирование; обтурация воздухоносных путей. Отдельно выделяют ангиому «Сирано» – гемангиома кончика носа. Это подкожная форма. Если гемангиома смешанная, то она может

быть причиной некроза хряща (кончика и крыльев носа), приводя к необратимой деформации.

- Аурикулярная. Закрытие наружного слухового прохода, некроз хрящей ушной раковины, вторичное инфицирование, деформация ушной раковины, потеря слуха.

- Околоушная область. Клинически ИГ представлена унилатеральным поражением в виде небольшой опухолевой массы при рождении, которая очень быстро увеличивается в размере. Опухоль флуктуирующая, подвижная, безболезненная. Она располагается внутри железы, не выходя за пределы капсулы и не затрагивая ни подлежащие ткани, ни кожу. Эта локализация может приводить к поражению лицевого нерва. Инволюция начинается позже, чем обычно, с возраста 18 месяцев с полным исчезновением к 6–8 годам.

- Перинеальная область. Поражение этой области встречается редко, менее чем в 10% случаев, но характеризуется очень высоким риском развития некроза, изъязвления и суперинфекции. Изъязвление отмечается в 80% случаев при достижении ИГ более 5 см³ и лишь в 10%, если площадь поражения не превышает 2 см³ [33]. Клинически они могут быть представлены двумя основными формами: в виде опухоли – четко ограниченные либо поверхностные, но распространенные. Кроме того, данная локализация может сопровождаться различными мальформациями (аногенитальными, урологическими, кожными), включая отсутствие малых половых губ, атрофию больших половых губ, атрезию ануса, наличие липом. Аномалии развития органов промежности могут сопровождаться нарушениями микции и дефекации. Данные аномалии могут потребовать хирургической коррекции после купирования проявлений гемангиомы.

- Сакральная область. Может сочетаться с интраспинальным распространением, что проявляется снижением мышечной силы в ногах, везико-уринарными расстройствами, а также отмечается частая ассоциация со *spina bifida*.

- Околососковая область. ИГ с локализацией в области молочной железы приводит к нарушению ее развития, асимметрии грудной клетки и молочных желез.

- Область стопы/кисти. Нарушение походки/нарушения в хватательных движениях рук.

Спонтанное изъязвление является самым частым осложнением гемангиомы, частота встречаемости составляет 16% [34] и обычно возникает в фазе ее роста/пролиферации (средний возраст 4 месяца) [35]. Изъязвление может привести к кровотечению и вторичному инфицированию (рисунк 9), а также к функциональным расстройствам. Изъязвление всегда сопровождается выраженным болевым синдромом.

Изъязвленные участки в последующем могут оставлять после себя рубцовые изменения. Подкожные формы не склонны к изъязвлению.

При поверхностных и смешанных типах ИГ может развиваться некроз, который бывает спонтанным или спровоцированным лечением (криотерапия, склеротерапия, радиотерапия – данные виды лечения в настоящее время не являются приоритетными) [36]. Некроз манифестирует с появления черной корки, ускоряет процесс инволюции и оставляет после себя заметный рубец. Причина спонтанно возникающего некроза до конца неизвестна, но некоторые авторы предполагают, что при больших гемангиомах в стадии пролиферации может отмечаться недостаточный кровоток, необходимый для питания опухоли. Некоторые цитокины могут быть задействованы, как, например, фактор некроза опухоли (TNF).

Рисунок 9

Смешанный тип ИГ с изъязвлением и вторичным инфицированием

Figure 9
Mixed type of infantile hemangioma with ulceration and secondary infection



Таблица 3

Классификация ISSVA 2014 г.

Table 3

ISSVA 2014 classification

Синдром LUMBER (PELVIS/SACRAL) LUMBER (PELVIS/SACRAL) syndrome	Гемангиома нижней части тела, уrogenитальные аномалии, изъязвления, миелопатия, деформация костей, аноректальные мальформации, артериальные аномалии, почечные аномалии Lower body hemangioma, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, and renal anomalies
Синдром PHACE/PHACES PHACE/PHACES syndrome	Пороки развития задней черепной ямки, гемангиома, артериальные аномалии, сердечно-сосудистые аномалии, глазные аномалии, аномалии грудины Posterior fosse abnormalities, hemangioma, arteries anomalies, coarctation aortic, eyes troubles/sternal malformations

II. ИГ, сопровождающиеся нарушением витальных функций

Эти осложнения редки, но о них надо обязательно помнить!

- Респираторный дистресс-синдром. Может наблюдаться при локализации сосудистой опухоли в области верхних дыхательных путей, в частности в подглоточном пространстве. Такую локализацию необходимо исключать при наличии гемангиомы в шейно-лицевой области (передняя поверхность шеи, нижняя губа, подбородок), в области сегмента S3. При данной локализации респираторный дистресс-синдром наблюдается в 1/3 случаев [37, 38].

- Сердечная недостаточность. Может развиваться при экстенсивных формах ИГ, а также при поражении печени. Патологический процесс в печени может быть как изолированным, так и сочетаться с поражением кожи [39]. Все эти формы ИГ усиливают обратный венозный возврат крови, увеличивая преднагрузку на правые отделы сердца.

- Желудочно-кишечное кровотечение. В редких случаях массивное желудочно-кишечное кровотечение может осложнить течение ИГ с локализацией на слизистых желудочно-кишечного тракта [40].

III. ИГ, сопровождающиеся структурными и висцеральными аномалиями

Встречаются при так называемых сегментарных ИГ (рисунок 10), которые требуют особого внимания, так как представляют собой не только эстетическую проблему, но и могут скрывать грубые функциональные изменения со стороны других органов и систем.

Два больших синдрома, недавно описанных, ассоциированы с различными висцеральными аномалиями (таблица 3).

Синдром LUMBER: PELVIS (perineal angioma, external genital malformation, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, skin tag)/SACRAL (spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic malformation, angioma lombosacral) ассоциируется наличием огромной гемангиомы пояснично-крестцовой области/перинеальной с ано-гено-то-везико-ренальными и спинальными аномалиями.

Синдром PHACE/PHACES (posterior fosse abnormalities, hemangioma, arteries anomalies, coarctation aortic, eyes troubles/sternal malformations) ассоциируется с гигантской гемангиомой лица, невро-

Рисунок 10
Сегментарная ИГ

Figure 10
Segmental infantile hemangioma



логическими, кардиоваскулярными и окулярными аномалиями [13]. Частота встречаемости составляет 2,3% среди всех гемангиом и 20% среди гемангиом, локализованных в области лица со значимым преобладанием девочек (9:1). В литературе описано около 300 случаев [41]. В таблице 4 представлены диагностические критерии PHACE-синдрома.

IV. ИГ, сопровождающиеся висцеральными поражениями

Сочетание ИГ с висцеральным поражением возможно в трех случаях:

- при наличии множественных гемангиом (более 5);
- при наличии ИГ с локализацией в области промежности;
- при наличии ИГ с локализацией в сакральной области.

Наиболее частым висцеральным органом, который вовлекается в патологический процесс, является печень. Поражение печени необходимо исключить при:

- наличии более 5 гемангиом на коже или
- при так называемом диссеминированном, милиарном гемангиоматозе (симптом «божьей коровки») (рисунок 11).

Таблица 4
Диагностические критерии PHACE-синдрома [18]

Table 4
Diagnostic criteria of PHACE syndrome [18]

Тип аномалии Anomaly type	Описание Description	Обследования Examinations
Задняя черепная ямка/ другие аномалии ЦНС Posterior cranial fossa/other CNS abnormalities	Аномалия Денди–Уокера, аномалии развития полушарий и/или червя мозжечка, арахноидальная киста Dandy–Walker anomaly, developmental anomalies of the hemispheres and / or cerebellar worm, arachnoid cyst	МРТ/МРТ в ангиорежиме, КТ-ангиография MRI/MRA, CT angiography
Гемангиома Hemangioma	Сегментарная гемангиома лица S1 + S4 или S3 в ¾ случаев (гемифациальная, возможно, билатеральная). Другие возможные локусы: орбита, гортань, подглоточное пространство, гемисфера ЦНС, внутреннее ухо, хориоидальная оболочка орбиты, менингеальная оболочка Segmental hemangioma of the face S1 + S4 or S3 in ¾ cases (hemifacial, possibly bilateral). Other possible loci: orbit, larynx, subpharyngeal space, CNS hemisphere, inner ear, orbital choroid, meningeal membrane	МРТ, ларингоскопия, УЗИ органов брюшной полости MRI, laryngoscopy, abdominal ultrasound
Аномалии артериальных сосудов Abnormalities of arterial vessels	Интракраниальные сосуды (вертебральная, внутренняя/наружная сонная артерия), стенозы церебральных сосудов, аномалии развития (агенезия, гипоплазия, aberrантные сосуды, персистенция эмбриональных сосудов, аневризмы, коллатеральные сосуды, аномалия Мойя-Мойя) Экстракраниальные сосуды (подключичная, аорта и т.д.) Intracranial vessels (vertebral, internal/external carotid artery), stenosis of cerebral vessels, developmental anomalies (agenesis, hypoplasia, aberrant vessels, persistence of embryonic vessels, aneurysms, collateral vessels, Moya-Moya anomaly) Extracranial vessels (subclavian, aorta and others)	МРТ и МРТ в ангиорежиме, ангио-томоденситометрия шейно-грудного отдела. Эхокардиография, УЗИ сосудов шеи MRI and MRA, angio-tomodensitometry of the cervicothoracic region. Echocardiography, ultrasound dopplerography of the vessels of the neck
Аномалии сердечно-сосудистой системы Abnormalities of the cardiovascular system	Коарктация аорты. Врожденные мальформации (артериальный проток, атрезия трикуспидального клапана, тетрада Фалло, дефекты межпредсердной/межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола) Coarctation of the aorta. Congenital malformations (ductus arteriosus, tricuspid valve atresia, tetrad of Fallot, atrial/interventricular septal defects, pulmonary stenosis)	Эхокардиография, УЗИ сосудов шеи, КТ-ангиография Echocardiography, ultrasound dopplerography, CT angiography
Аномалии глазного яблока Eyeball anomalies	Колобома, микрофтальмия, гипоплазия оптического нерва, глаукома и др. Coloboma, microphthalmia, optic nerve hypoplasia, glaucoma and others	Офтальмологический осмотр, МРТ Ophthalmological examination, MRI
Срединные аномалии грудной клетки и брюшной стенки Median chest and abdominal wall abnormalities	Дефекты грудины (воронкообразная грудь, расщелина грудины), аномалия белой линии живота Sternal defects (funnel chest, cleft sternum), abdominal white line anomaly	Рентгенография, УЗИ X-ray, ultrasound
Другие значимые аномалии Other significant anomalies	Гипопитуитаризм, гипотиреоз Hypopituitarism, hypothyroidism	Эндокринный статус Endocrine status

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; УЗДГ – ультразвуковая доплерография.

Note. CNS – central Nervous system; MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography.

Образования в печени при ИГ представлены мультифокальными либо диссеминированными формами [39]. Они могут сопровождаться не только сердечно-сосудистой недостаточностью (см. выше) и абдоминальным компартмент-синдромом, которые чаще встречаются при диффузных формах [42], но также тяжелой приобретенной гипофункцией щитовидной железы, связанной с повышенной активностью йодотрионин дейодиназы 3-го типа (фермент, разрушающий тироксин) и/или секрецией ТТГ-подобного фактора-тиротропина (TSH-like factor) [43]. Гипотиреоз наблюдается всегда при диффузных формах и в 21,4% случаев при мультифокальном поражении [42]. Гипофункция щитовидной железы регрессирует параллельно инволюции гемангиом в печени [44]. Встречается также сочетание ИГ печени с тяжелой тромбоцитопенией, которая также разрешается параллельно регрессии гемангиом. Инволюция гемангиом печени происходит параллельно инволюции гемангиом на коже.

V. Остаточные проявления ИГ

В своем исходе ИГ в 55–65% случаев могут привести к значимым локальным изменениям мягких тканей [45, 46]:

- телеангиоэктазии (84,3%);
- фиброзно-жировые изменения (47,1%);
- атрофия кожи (32,6%);

Рисунок 11
Милиарный гемангиоматоз

Figure 11
Miliary hemangiomatosis



- рубцовые изменения (рисунок 12);

Чаще всего вторичные рубцовые изменения наблюдаются при смешанных формах ИГ. Факторами

Рисунок 12
Вторичные рубцовые изменения в области ушной раковины

Figure 12
Secondary cicatricial changes in the auricle area



риска также являются объем поверхностной части ИГ и характеристики ее рельефа (бугристая поверхность по типу «булыжной мостовой») [11, 45].

Диагностика

Дополнительные исследования, такие как УЗИ/УЗДГ, МРТ с контрастным усилением, позволяют дополнить клиническую картину в сомнительных случаях. То есть это референсные исследования, необходимые для подтверждения диагноза. Они могут быть необходимы, например, при подкожной локализации опухоли.

При УЗИ можно определить опухолевую массу, четко отграниченную, гетерогенную. Опухоль имеет гипervasкулярный характер с низким сопротивлением в артериальных сосудах внутри опухолевой массы [47]. Основные сложности в ультразвуковой диагностике возникают при проведении дифференциального диагноза с сосудистыми артериовенозными мальформациями, врожденными гемангиомами. Отличительная особенность последних – большее количество сосудов и наличие кальцинатов [48]. Безусловно, ультразвуковая картина меняется в ходе инволюции ИГ [48].

МРТ-исследование может быть рекомендовано при сохранении сомнений после проведения УЗИ. МРТ должна проводиться с контрастным усилением. ИГ представлена четко отграниченной опухолевой массой с изоинтенсивным сигналом на T1 и с гиперинтенсивным сигналом на T2. Отмечается усиленное контрастирование с повышенным кровотоком после

введения контрастного вещества [47]. Диффузионно-взвешенное изображение позволяет отличить ИГ от злокачественной опухоли [49].

Если совокупность клиничко-инструментальных данных не позволяет окончательно подтвердить диагноз, необходимо прибегнуть к биопсии опухоли, предварительно оценив возможные риски проведения данного исследования (например, вероятность развития тяжелого кровотечения). Безусловно, гистологическое исследование позволит установить диагноз.

Дополнительные исследования также необходимы при наличии осложненных форм ИГ: при подозрении на вовлечение в патологический процесс внутренних органов и возможных ассоциированных аномалий.

В подавляющем большинстве случаев (90%) диагноз ставится на основании анамнеза (время появления первых признаков заболевания), характерных признаков опухоли и клинического течения заболевания.

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

- Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69 (3): 412–22.
- Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375–423.
- Vikkula M., Boon L.M., Mulliken J.B., Olsen B.R. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol* 2006; 20 (5–6): 327–35.
- Léauté-Labrèze C., Haper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *Lancet Lond Engl* 2017; 390 (10089): 85–94.
- Wassef M., Vanwijk R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plas Esth* 2006; 51: 263–81.
- 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
- Léauté-Labrèze C., Sans-Martin V. Hemangiome infantile. *Presse Méd* 2010; 39 (4): 499–510.
- North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mihm M.C. GLUT-1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31 (1): 11–22.
- North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mrak R.E., Nicolas R., Kincannon J., et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137: 559–70.
- Darrow D.H., Greene A.K., Mancini A.J., Nopper A.J. *Dermatology the SO, Surgery S on O-H and N*, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136 (4): e1060–104.
- Léauté-Labrèze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile hemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (11): 1245–53.
- 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, 715.e1.
- 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.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile heman-

- giomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 882–7.
15. Chaff J.E., Steckman D.A., Blei F. Genetics of vascular anomalies: an update. *Lymphat Res Biol* 2003; 1 (4): 283–9.
 16. Enjolras O. Tumeurs vasculaires. *Rev Prat* 2003; 53: 899–905.
 17. Stefan D., Weltin D., Zaric V., Chapelon D., Da Silva A., Lugniers C. Angiogenèse: de la physiologie à la thérapeutique. *Réanum Urgences* 2000; 9: 534–44.
 18. Peschechodova E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2015: 19.
 19. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Vénéréol* 2008; 135 (12): 860–2.
 20. Wechsler J. Pathologie cutanée tumorale. 2016: 278–9.
 21. Léauté-Labrèze C., Sans-Martin V. Infantile hemangioma. *Press Médicale Paris Fr* 1983. 2010; 39 (4): 499–510.
 22. Leriverend V. Evalolution des conditions d'usage et de sécurité d'emploi du chlorhydrate de propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2016; 034.
 23. Casanova D., Norat F., Bardot J., Magalon G. Les hémangiomes cutanés: aspects cliniques. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 287–92.
 24. Philandrianos C., Degardin N., Casanova D., Petit P., Bartoli J.-M., et al. Diagnostic et prise en charge des anomalies vasculaires. *Ann Chir Plast Esthet* 2011; 56 (3): 241–53.
 25. Laurian C., Enjolras O., Bisdorff A., Fraceschi C., Marteau V. Hémangiomes et malformations vasculaires. *Elsevier Masson Consulte* 2014; 9 (2): 13.
 26. Bianchi A., Amadori S., Bassi M., Neri I., Campobassi A., Marchetti C. Congenital Ulcerated Lip Hemangioma Treated with a Cleft Lip Technique. *Cleft Palate Craniofacial J* 2017; 54: 231–4.
 27. Nakayama H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981; 8 (4): 277–91.
 28. Warner M., North P.E., Scherer K.A., Frieden I.J., Warner A., Mihm M.C. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 869–75.
 29. Haggstrom A.N., Garson M.C., Baselga E., Chamlin S.L., Frieden I.J., Holland K., et al. Risk for PHACE syndrome in infant with large facial hemangioma. *Pediatrics* 2010; 126: 418–26.
 30. 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.
 31. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garson M.C., et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122 (2): 360–7.
 32. Dubois J., Milot J., Jaeger B.I., Cuaig C.M., Rousseau E., Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 614–9.
 33. Stockman A., Boralevi F., Taïeb A., Léauté-Labrèze C. Perineal hemangiomas: retrospective analysis of 49 cases regarding clinical features, complications, associations and treatment. Poster, 7th Congress European Society for Pediatric Dermatology, 21–23 November 2002.
 34. Haggstrom A.N., Lammer E.J., Schneider R.A., Marcucio R., Frieden I.J. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117 (3): 698–703.
 35. Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Frieden I.J., Garson M.C., et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151 (6): 684–9.
 36. Lemarchand-Venencie F. Classification des angiomes: hémangiomes et malformations vasculaires superficielles. *Rev Prat* 1992; 42 (16): 1998–2004.
 37. Rahbar R., Nicollas R., Roger G., Triglia J.-M., Garabedian E.-N., McGill T.J., et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114 (11): 1880–91.
 38. Badi A.N., Kerschner J.E., North P.E., Drolet B.A., Messner A., Perkins J.A. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73 (9): 1187–91.
 39. Christison-Lagay 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 (1): 62–7; discussion 67–68.
 40. Levy A.D., Abbott R.M., Rohrmann C.A., Frazier A.A., Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging finding with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177 (5): 1073–81.
 41. Rotter A., Samorano L.P., Rivitti-Machado M.C., Prado Oliveira Z.N., Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (3): 405–11.
 42. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Lagay E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J of Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
 43. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.W., Venihaki M., Butte A.J., Kozakewich H.P.W., et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185–9.
 44. Konrad D., Ellis G., Perlman K. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas. *Pediatrics* 2003; 112: 1424–6.
 45. Baselga E., Roe E., Coulie J., Munoz F.Z., Boon L.M., Cuaig C.M., et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol* 2016; 152 (11): 1239–43.
 46. Bauland C.G., Lüning T.H., Smit J.M., Zeebregts C.J., Spauwen P.H.M. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 (4): 1643–8.
 47. Neri I., Virdi A., Balestri R., Moneghini L., Misciali C., Patrizi A. Perinatal congenital ulcerated infantile haemangioma, with minimal proliferative phase and rapid involution. A new morphological variant of IH? *G Ital Dermatol Venereol* 2018; 153 (2): 298–300.
 48. Restrepo R., Palani R., Cervantes L.F., Duarte A.-M., Amjad I., Altman N.R. Hemangiomas revisited: the useful, the unusual and the new. Part 1: overview and clinical and imaging characteristics. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 895–904.
 49. Kitami M. Diffusion-weighted imaging as a routine MRI protocol for the evaluation of infantile hemangioma. *Clin Imaging* 2017; 46: 121. DOI: 10.2016/j.clinimag.2017.07.015