

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 24.01.2022
Принята к печати 17.02.2022

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

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

Новые подходы к решению старой проблемы

Л.А. Хачатрян, А.П. Щербakov, И.И. Чиквина, Д.М. Николаева

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

Инфантильная гемангиома (ИГ) – доброкачественная сосудистая опухоль, развивающаяся в результате аномальной пролиферации эндотелиальных клеток с нарушенной архитектурой кровеносных сосудов. Считается, что формирование ИГ обусловлено дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев ИГ, некоторые виды локализаций могут указывать на возможность системных проявлений либо приводить к развитию осложнений и требовать медицинского вмешательства. В данной статье представлено 2 клинических примера наиболее частых и грозных осложнений, встречаемых при ИГ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Впервые при осложненных формах ИГ было применено комбинированное лечение, включающее химиотерапию в метрoномном режиме (циклофосфан + винбластин) в сочетании с неселективным β-блокатором пропранололом. В отличие от распространенного в клинической практике назначения глюкокортикостероидов при осложненных формах ИГ, метрoномная химиотерапия показала свою высокую эффективность и безопасность. Она привела к быстрому (в течение первых 2 нед) достижению клинического улучшения в виде не только прекращения роста образования, но и сокращения его размеров. Столь быстрый ответ на терапию позволил купировать самые часто встречаемые локальные осложнения ИГ, такие как развитие язв/некрозов со вторичным инфицированием, а также избежать более грозного витального осложнения – сдавления верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, пропранолол, метрoномная химиотерапия

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 122–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.01.2022
Accepted 17.02.2022

New approaches for solving the old problem

L.A. Khachatryan, A.P. Shcherbakov, I.I. Chikvina, D.M. Nikolaeva

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

Correspondence:
Lili A. Khachatryan,
Cand. Med. Sci., Head of Box
Department of Hematology/Oncology,
Dmitry Rogachev National Medical
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

Infantile hemangioma (IH) is a benign vascular tumor with abnormal proliferation of endothelial cells and impaired vascular architecture. It is believed that the pathogenesis of IH is based on angiogenesis impairment caused by imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors. Despite spontaneous regression, which is observed in 90% of cases of IH, several tumor localizations may indicate the possibility of systemic manifestations or lead to the development of complications that require medical interventions. Here we report 2 cases of the most frequent and severe complications of IH and the first successful use of combined treatment strategy including metronomic chemotherapy (cyclophosphamide plus vinblastine) and nonselective β-blocker (propranolol) in IH. The parents of the patients agreed to use the information, including the photographs of children, in scientific research and publications. In contrast to glucocorticoids commonly used in clinical practice for complicated forms of IH, metronomic chemotherapy showed high efficacy and safety. It led to a rapid, within the first two weeks, clinical improvement resulting not only in stopping tumor growth, but even in size reduction. Such a rapid response to therapy allowed to stop the development of ulcers and necrosis with secondary infection, and to prevent severe vital complications of IH such as the upper respiratory tract compression.

Key words: infantile hemangioma, propranolol, metronomic chemotherapy

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 122–135.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

Инфантильная гемангиома (ИГ) – доброкачественная сосудистая опухоль, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушенной архитектурой кровеносных сосудов [1], является самой частой из всех форм сосудистой патологии. Частота встречаемости ИГ составляет 5–10% [2] у детей первого года жизни и 30% у недоношенных детей. Чаще болеют девочки европейской расы (2,5–4:1) [3]. У недоношенных детей соотношение девочки:мальчики меньше – 1,4:1, но оно значимо увеличивается при осложненных и сегментарных формах ИГ и составляет 9:1 [4].

Этиология остается до конца неизвестной. Существует несколько гипотез, но совершенно очевидно, что гипоксия, как антенатальная, так и перинатальная, является принципиальной причиной возникновения ИГ [5].

Считается, что ИГ имеет эмбриональное происхождение, образуясь из мезодермы. В основе формирования сосудистой опухоли лежит нарушение ангиогенеза, обусловленное дисбалансом между ангиогенными (VEFG, FGFa/FGFb) и антиангиогенными (интерферон-β, ангиостатин, тромбоспондин и др.) факторами [6]. ИГ представляет собой динамическую опухоль, т. е. она имеет определенную кинетическую динамику.

тику, претерпевая 3 стадии развития: пролиферацию, стабилизацию и инволюцию, которым соответствуют аналогичные гистологические фазы, следующие одна за другой [7]. Каждая из них имеет свои особенности:

- 1-я фаза, соответствующая стадии пролиферации, характеризуется большой клеточностью и незрелостью сосудистой ткани;

- 2-я фаза (клиническая стадия стабилизации) представлена дольками, состоящими из четко дифференцированных капилляров с уплощенным эндотелием и хорошо определяемым просветом. Дольки центрированы артериолами и дренирующими венами;

- 3-я фаза соответствует регрессу. Сосудистая пролиферация прогрессивно уменьшается, замещаясь фиброзной тканью с очагами жировой метаплазии. Выявляются редкие капилляры в фиброно-жировой строме [4].

Самым надежным специфическим маркером, позволяющим провести дифференциальный диагноз практически с любой другой сосудистой аномалией, является GLUT1 (glucose transporter 1) – белок, транспортирующий глюкозу, который экспрессируется в 100% случаев ИГ на любой стадии эволюции [8].

С клинической точки зрения ИГ имеет плотноэластическую консистенцию, не пульсирует, безболезненна (за исключением случаев, сопровождающихся изъязвлением или периневральной инфильтрацией). Цвет кожи в месте локализации опухоли варьирует в зависимости от типа ИГ.

Выделяют 3 клинические формы: нодулярную – самую частую, представленную в виде единичного фокуса; сегментарную, соответствующую определенному анатомическому сегменту/дерматому (чаще ассоциированы с синдромальными вариантами ИГ); мультифокальную – редкую форму (более 1, но менее 5 очагов – гемангиоматоз, при наличии множественных мелких гемангиом – милиарный гемангиоматоз, который ассоциируется с висцеральными поражениями).

В зависимости от глубины поражения выделяют поверхностную (кожную) ИГ – самую частую (50–60%), подкожную (15%) и смешанную, имеющую 2 составляющие – поверхностную и более глубокую (подкожную), выходящую за границу поверхностной, образуя синюшный ареол [9].

Размеры очень вариабельны: от точечных до гигантских, занимающих полностью конечность или гемиторакс. Размеры могут быть настолько значимыми, что это приводит к изменениям анатомических границ, особенно при локализации в скуловой области и в области околоушной слюнной железы. В 80% случаев ИГ имеют небольшие размеры, менее

3 см в диаметре, и носят изолированный характер [10].

Топография самая разнообразная, но чаще всего ИГ локализуются в области головы и шеи: 40% и 20% соответственно [11]. Большинство (76%) фокальных форм на лице располагается на выступающих участках, преимущественно по центральной линии лица [12].

Обычно (в 70% случаев) ИГ при рождении отсутствуют и начинают проявляться лишь через несколько дней/недель после рождения [13, 14]. Инициальные проявления в 1/3 случаев могут быть представлены локальными изменениями кожи в виде бледного пятна либо бледно-розового пятна/капиллярной сетки, которые в течение последующих нескольких недель/месяцев прогрессивно растут. Фаза пролиферации завершается обычно к 6–8 мес для поверхностных форм или может продлиться до 9–12 мес для подкожных и смешанных форм ИГ [14]. В 80% случаев ИГ удваивает свой размер, достигая, как правило, финального объема к возрасту 5 месяцев [14], в 5% случаев размер утраивается. В очень редких случаях (менее 5%) смешанные ИГ достигают гигантских размеров, а пролиферативная фаза может длиться до 24 мес [15].

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. В 60% случаев ИГ полностью регрессируют к 4 годам, в 76% – к 7 годам [15], оставляя после себя резидуальный «дряблый карман».

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

Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев, некоторые виды локализаций могут указывать на возможность системных проявлений либо приводить к развитию осложнений и требовать медицинского вмешательства [13].

По данным одного из крупных исследований [11], локальные осложнения, которые происходят в пролиферативную фазу [13], являются самыми частыми. К этим осложнениям относят:

- 1) спонтанное изъязвление с возможным вторичным инфицированием, которое обычно возникает в фазе роста/пролиферации (средний возраст 2–4 месяца) [16]. Изъязвление может привести к кровотечению и вторичному инфицированию, а также к функциональным расстройствам. Оно всегда сопровождается выраженным болевым синдромом. В последующем изъязвленные участки могут оставлять после себя рубцовые изменения. Подкожные формы не склонны к изъязвлению;

2) при поверхностных и смешанных типах ИГ может развиваться некроз, который бывает спонтанным или спровоцированным лечением (криотерапия, склеротерапия, радиотерапия). 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. Могут быть задействованы некоторые цитокины, например фактор некроза опухоли.

Факторами риска развития локальных осложнений являются большой размер сосудистой опухоли, его кожные характеристики и топография (естественные складки, верхняя губа, шея), а также локализация на границе со слизистыми, так называемые гемангиомы особых локализаций [17]:

- Пальпебральная. Окклюзия глаза с риском развития страбизма (в 1/3 случаев), астигматизма или амблиопии пораженного глаза (в 43–60% случаев) [18]. Данная локализация может привести к дислокации глазного яблока, инфильтрации глазодвигательных мышц и сдавлению зрительного нерва со вторичной его атрофией. В редких случаях периорбитальное расположение ИГ может сочетаться с ИГ радужной оболочки.

- Лабиальная. Локализация в области верхней губы (частота встречаемости 70%) может сопровождаться изъязвлением, повышенным слюнотечением, расстройством сосания, а также структурными нарушениями со стороны формирования челюсти и зубов, особенно при распространенных формах [4]. Локализация ИГ в области нижней губы может приводить к снижению ее мышечной силы, развитию язв у 30% пациентов [19], в 1/3 случаев сопровождается вовлечением в патологический процесс подглоточного пространства.

- 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.

- Аудикулярная. Закрывание наружного слухового прохода, некроз хрящей ушной раковины, вторичное инфицирование, деформация ушной раковины, потеря слуха.

- Околоушная область. ИГ флюктуирующая, подвижная, безболезненная, клинически представлена унилатеральным поражением в виде небольшой опухолевой массы при рождении, которая очень

быстро увеличивается в размере. 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. Поражение этой области встречается редко (менее 10% случаев), но характеризуется очень высоким риском изъязвлений (до 80%) при достижении ИГ более 5 см². Кроме того, данная локализация может сопровождаться различными мальформациями: кожными, аногенитальными, урологическими, иногда приводя к нарушениям микции и дефекации.

- Сакральная. 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 этой локализации приводит к нарушению развития молочных желез, асимметрии грудной клетки и молочных желез.

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

Помимо частых локальных осложнений встречаются и более редкие, но грозные осложнения:

1. ИГ, сопровождающиеся нарушением витальных функций:

- респираторный дистресс-синдром: при локализации сосудистой опухоли в области верхних дыхательных путей, в частности в подглоточном пространстве (1/3 случаев) [20, 21]. Такую локализацию необходимо исключать при наличии ИГ в шейно-лицевой области: передняя поверхность шеи, а также нижняя губа, подбородок (сегмент S3);

- сердечная недостаточность – может развиваться при экстенсивных формах ИГ, а также при поражении печени. Вовлечение в патологический процесс печени может быть как изолированным, так и сочетаться с поражением кожи [22]. 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 при ее локализации на слизистой желудочно-кишечного тракта [23].

2. Структурные и висцеральные аномалии встречаются при так называемых сегментарных ИГ, 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 недавно описанных синдрома ассоциированы с различными висцеральными аномалиями:

- синдром LUMBAR/PELVIS/SACRAL характеризуется наличием огромной гемангиомы поясничной и/или крестцовой, и/или перинеальной области с ано-генито-везико-ренальными и спинальными аномалиями;

- синдром PHACE/PHACES ассоциируется с гигантской гемангиомой лица, неврологическими, кардиоваскулярными и окулярными аномалиями [24]. Частота встречаемости составляет 2,3% от всех ИГ и 20% от гемангиом, локализованных в области лица со значимым преобладанием девочек (9:1) [4].

3. ИГ, сопровождающиеся висцеральными поражениями. Сочетание ИГ с висцеральным поражением возможно в 3 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 исключать при наличии более 5 гемангиом на коже или при диссеминированном (милиарном) гемангиоматозе.

ИГ в печени могут сопровождаться не только сердечно-сосудистой недостаточностью и абдоминальным компартмент-синдромом, которые чаще встречаются при диффузных формах [25], но и тяжелой приобретенной гипопункцией щитовидной железы, связанной с повышенной активностью йодтирониндейодиназы 3-го типа (фермент, разрушающий тироксин) и/или секрецией ТТГ-подобного фактора (TSH-like factor) – тиротропина [26]. Гипотиреоз наблюдается всегда при диффузных формах и в 21,4% случаев при мультифокальном поражении [25]. Гипопункция щитовидной железы регрессирует параллельно инволюции гемангиом в печени [27]. Встречается также сочетание ИГ печени с тяжелой тромбоцитопенией, которая также разрешается параллельно регрессии гемангиом. Инволюция гемангиом печени происходит параллельно инволюции гемангиом на коже.

В данной статье мы представляем клинические примеры наиболее частых и грозных осложнений, встречаемых при ИГ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Из анамнеза известно, что ребенок болен с возраста 1 месяца, когда в области правой щеки

было выявлено образование около 1 см, которое постепенно увеличивалось в размере, деформируя контур лица (*рисунок 1*).

В возрасте 2 месяцев ребенку был поставлен диагноз ИГ и рекомендована комбинированная терапия: системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон в дозе 5 мг/кг через день в течение 30 дней с последующим перерывом в лечении 1,5 мес) и местная терапия неселективным β-блокатором (Офтан Тимогель 1 раз в сутки в течение 1 мес).

Однако на фоне проводимой терапии отмечен бурный продолженный рост.

В возрасте 3,5 месяца ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении: в околоушной области от края нижней челюсти, распространяясь на заушную область и к латеральному углу глаза, деформируя контур лица, определяется округлое образование мягкоэластической консистенции, размерами 7 × 7 см, трудно смещаемое, теплое на ощупь, безболезненное. Кожа над образованием с синюшным оттенком (*рисунок 2*). Со стороны внутренних органов видимой патологии выявлено не было.

Были проведены инициальные исследования: общий анализ крови (лейкоциты – $5,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 115 г/л, тромбоциты – $501 \times 10^9/\text{л}$); коагулограмма (Д-димер – 126 нг/мл, фибриноген –

Рисунок 1

Объемное образование правой околоушной области диаметром 3 см, синюшного цвета, с участком телеангиэктазии в центре (возраст 2 месяца)

Figure 1

Mass lesion in the right parotid region, 3 cm in diameter, bluish in color, with a telangiectasia in the center (age 2 months)



1,62 г/л); магнитно-резонансная томография (МРТ) головы (рисунки 3, 4) – в мягких тканях правой щечной, околоушной и подчелюстной областей с распространением в зачелюстную область, крыло-небную ямку и окологлоточную область определяется солидное образование, умеренно неоднородной структуры с выраженным накоплением парамагне-

Рисунок 2

Гигантское образование правой околоушной области синюшного цвета с перифокальным белым ореолом (возраст 3,5 месяца)

Figure 2

Giant lesion in the right parotid region, bluish in color, with a perifocal white aureole (age 3.5 months)



Рисунок 3

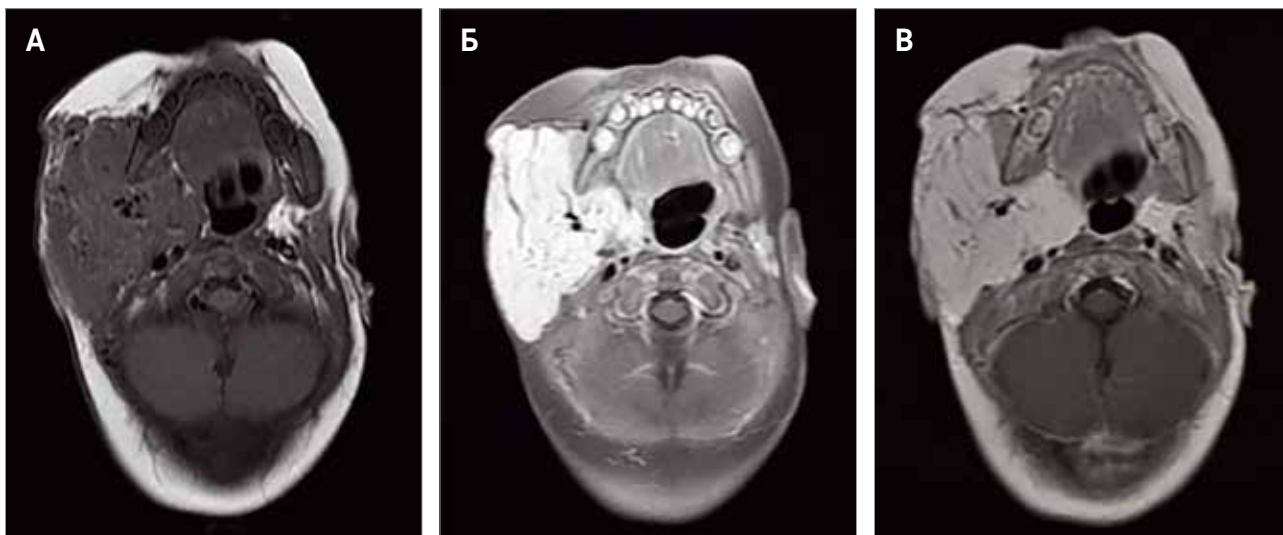
Инициальная МРТ головы: T1-взвешенное изображение (T1-ВИ), аксиальная проекция

А – нативное исследование: в правой подвисочной области определяется изоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу, распространяющееся на область глотки, с признаками сужения ее просвета; Б – исследование с подавлением жира; В – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования: патологический компонент правой подвисочной области активно накапливает контрастный препарат

Figure 3

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the head: T1-weighted image (T1-WI), axial view

А – native study: an isointense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland, spreads to the pharyngeal region with the signs of narrowing pharyngeal lumen; Б – image with fat suppression; В – image without fat suppression, after contrast injection: the pathological component of the right infratemporal region actively accumulates the contrast agent



тика, неправильной формы, с четкими, несколько неровными контурами, размерами 6 см (вертикальный) × 5 см (поперечный) × 6,7 см (передне-задний). Объем образования – 104,5 см³. В толще образования – множественные извитые сосуды, проходят правая яремная вена, ветви правой наружной сонной артерии. Правая околоушная слюнная железа на фоне опухоли достоверно не визуализируется. Опухоль деформирует правую стенку глотки без признаков компрессии и инвазивного роста. Правая подчелюстная слюнная железа прилежит к опухоли, граница прослеживается, железа оттеснена влево, умеренно деформирована.

Биопсия образования: неопластическая ткань построена из тонкостенных сосудов мелкого и среднего калибра с наличием участков солидного строения и более крупных «дренирующих» сосудов. Элементы опухоли во многих участках окружают протоки слюнной железы. Патологические сосуды с тонкой базальной мембраной (окраска PAS). Выстилка набухшим эндотелием без признаков цитологической атипии (клетки экспрессируют CD34, CD31, Erg, GLUT1, негативная реакция с антителами к WT1). Вокруг эндотелия определяется слой SMA-позитивных перicyтов. Митотическая активность – единичные фигуры митоза.

Ультразвуковое исследование правой околоушной области: тканевое образование, размеры которого превышают апертуру датчика толщиной 40 мм, несколько неоднородной структуры, обильно васкуляризованное, с увеличенной скоростью кровотока по артериальному и венозному типу.

Рисунок 4

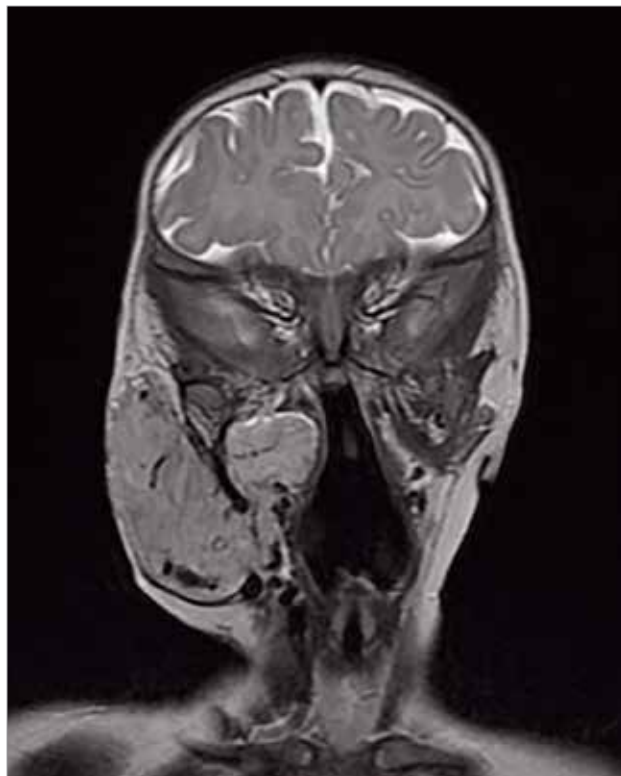
Инициальная МРТ головы: T2-ВИ, коронарная проекция

В правой подвисочной области определяется высокоинтенсивное мягкотканое образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу. В толще образования проходит правая внутренняя яремная вена

Figure 4

Initial MRI of the head: T2-WI, coronal view

A hyperintense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland. The right internal jugular vein passes through the tumor mass



Электрокардиография (ЭКГ): выраженная синусовая аритмия, горизонтальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Пограничное увеличение продолжительности интервала QTc до 0,46 с.

Холтеровское мониторирование ЭКГ патологии не выявило.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены, сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена (фракция выброса 69%), открытое овальное окно.

Ребенок был проконсультирован специалистами: невролог – патология не выявлена; офтальмолог – в свете щелевой лампы и на глазном дне патологии не выявлено; оториноларинголог – острый ринофарингит.

На основании проведенных обследований был верифицирован диагноз: нодулярная форма подкожной ИГ мягких тканей щечной, околоушной и подчелюстной областей с распространением в зачелюстную область, крылонебную ямку и окологлоточную область с вовлечением правой наружной

яремной вены, ветвей правой наружной сонной артерии, правой околоушной слюнной железы.

Учитывая быстрый рост опухоли на фоне проведенной ранее местной терапии неселективным β -блокатором в сочетании с высокими дозами ГКС, особенности локализации образования, обуславливающей высокую вероятность компрессии жизненно важных органов – верхних дыхательных путей, было решено назначить комбинированное лечение, включающее полихимиотерапию (курс метронуговой терапии (MT): циклофосфан в дозе 50 мг/м² – 14 дней + винбластин в дозе 1 мг/м², №6, внутривенно, струйно) в сочетании с системной терапией неселективным β -блокатором пропранололом в дозе 2–2,5 мг/кг/сут.

В результате проводимой комбинированной терапии отмечена динамика в инволюции ИГ:

- после 1-го курса MT – положительная клиническая динамика в виде уменьшения объема образования;
- после 3-го курса MT – размягчение образования, а также его сокращение по данным ультразвукового исследования: уменьшение толщины в 1,5 раза;
- после 5-го курса MT – сокращение размеров образования до 2 × 3 см по данным клинического осмотра, кожа над образованием приобрела обычную окраску;
- после 6-го курса MT – размеры ИГ составили 1,5 × 1,5 см, значимое уменьшение асимметрии лица и шеи.

По данным контрольной МРТ (рисунки 5, 6): распространенность образования прежняя, однако отмечаются менее выраженный компонент в парафарингеальном пространстве и тенденция к уменьшению распространенности процесса в крылонебной ямке. Объем ИГ значительно сократился и составил 40 см³ (4,5 × 3,1 × 5,5 см). Сохраняется выраженное накопление парамагнетика.

Таким образом, после 6 курсов MT в комбинации с пропранололом сокращение сосудистого образования составило 62%. Однако, учитывая сохраняющийся остаточный объем (38%), было решено провести еще 2 курса MT.

После 7-го курса MT образование клинически не определялось, сохранялась легкая асимметрия лица и шеи (рисунок 7).

За время проведенной специфической терапии было отмечено 2 инфекционных эпизода (ринофарингит и перианальный дерматит) на фоне 4-го курса MT, не потребовавших отмены специфической терапии и разрешившихся назначением местной терапии.

Всего ребенку было проведено 8 курсов MT (длительность – 7 мес), терапия пропранололом

Рисунок 5

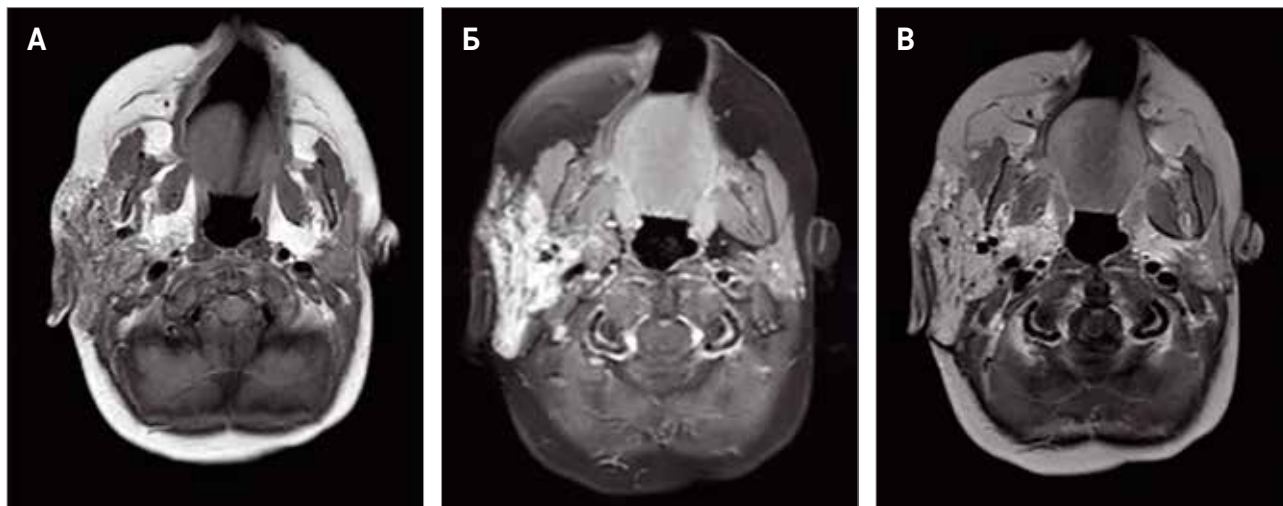
МРТ головы в динамике: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – нативное изображение: в правой подвисочной области определяется изоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу, не распространяющееся на область глотки; Б – исследование с подавлением жира; В – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования: патологический компонент правой подвисочной области активно накапливает контрастный препарат. Положительная динамика

Figure 5

MRI of the head in dynamics: T1-WI, axial view

A – native study: an isointense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland and does not spread to the pharyngeal region; Б – image with fat suppression; В – image without fat suppression, after contrast injection: the pathological component of the right infratemporal region actively accumulates the contrast agent. Positive dynamics

**Рисунок 6**

МРТ головы в динамике: T2-ВИ, коронарная проекция

В правой подвисочной области определяется высокоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу. В толще образования проходит правая внутренняя яремная вена. Значительное уменьшение размеров в динамике

Figure 6

MRI of the head in dynamics: T2-WI, coronal view

A hyperintense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland. The right internal jugular vein passes through the tumor mass. Significant size reduction in dynamics

**Рисунок 7**

Клинические проявления ИГ околоушной области нивелированы. Отмечается минимальная асимметрия лица и шеи (возраст 10 месяцев)

Figure 7

Resolution of clinical features of infantile hemangioma (IH) of the parotid region. Minimal asymmetry of the face and neck (age 10 months)



была завершена через 24 мес. Ребенок находится в ремиссии. Период наблюдения после окончания терапии – 26 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Из анамнеза известно, что девочка больна с рождения, когда при плаче мама отмечала побледнение кожи в околоушных областях и левой половине нижней губы. В возрасте 3–5 дней появилась гиперемия в выше описанных участках с последующим формированием образований ярко-красного цвета, увеличивающихся в размере. В возрасте 2 месяцев ребенок поступил в федеральную клиническую больницу в связи с развитием гигантских сосудистых образований лица. На основании данных клинического осмотра был поставлен диагноз ИГ и назначена терапия селективным β -блокатором атиенололом в дозе 4 мг/сут (менее 1 мг/кг/сут).

В возрасте 3 месяцев ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в связи с продолженным ростом образования и развитием анемии. При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием гигантских сосудистых образований, сопровождавшихся болевым синдромом, симптомами интоксикации и анемическим синдромом.

При осмотре в правой околоушной области выявлено гигантское сосудистое образование, переходящее на ушную раковину, возвышающееся над поверхностью кожи, деформирующее овал лица, мягкоэластической консистенции, багрово-красного цвета, более интенсивное по периферии (рисунки 8А, Б). На границе верхней и средней трети ИГ в правой околоушной области – трещина со множественными поствоспалительными корочками. Просвет наружного слухового прохода почти полностью obturated. В левой околоушной области с переходом на ушную раковину имеется аналогичное образование, плотное и болезненное при пальпации. В области мочки уха – изъязвление под геморрагической корочкой, в заушной области, а также по средней линии образования – глубокая трещина, язвенные дефекты с серозно-гнойным отделяемым (рисунки 8В). В области угла рта слева на нижней губе определяется багрово-красное образование (рисунок 8Г), распространяющееся в полость рта, на слизистую десны левого альвеолярного отростка нижней челюсти. Вторичное инфицирование всех сосудистых образований (обе ИГ, локализованные в околоушных областях, ИГ в области нижней губы), а также течение эрозивного перианального дерматита, инфекция мочевыводящих путей.

Ребенку было проведено дополнительное обследование. Общий анализ крови: лейкоциты –

$11,93 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 83 г/л, средний объем эритроцита – 68,5 фл, тромбоциты – $565 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма – без патологических изменений, С-реактивный белок – 13 г/л. Общий анализ мочи: лейкоциты – 25/мкл, pH 6, плотность 1,006. Холтеровское мониторирование ЭКГ: изменение конечной части желудочкового комплекса в виде минимальной элевации сегмента ST. ЭКГ: легкая синусовая тахикардия, слабая аритмия – 159–166 уд/мин (во время исследования ребенок плакал). Изменение конечной части желудочкового комплекса в виде низкоамплитудного зубца Т в стандартных отведениях. При холтеровском мониторировании нарушений ритма не зафиксировано. Эхокардиограмма: межпредсердная перегородка в центральной части аневризматически деформирована, определяются 2 межпредсердных сообщения до 2 мм. Сократительная способность миокарда не нарушена. Бактериологическое исследование (мазок с язвенных дефектов ИГ): *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл, *Enterococcus faecalis* 10^5 КОЕ/л, *Acinetobacter* 10^5 КОЕ/мл, *Candida parapsilosis* 10^2 КОЕ/мл. Компьютерная томография (КТ) головы/шеи (рисунок 9): массивные дополнительные образования сосудистого генеза с четкими бугристыми контурами, активно накапливающими контрастный препарат:

- правой околоушной области (размеры $60 \times 46 \times 52$ мм, объем – 75 см³) с распространением на мягкие ткани лица, правое ухо, парафарингеальное пространство, с муфтообразным захватом ветви нижней челюсти, с инвазией в поднижнечелюстную слюнную железу. В толще образования наружная яремная вена и наружная сонная артерия;

- левой околоушной области (размеры $61 \times 25 \times 41$ мм, объем – 33 см³) с распространением в мягкие ткани лица, включая подбородочную область, парафарингеальное пространство, с инвазией в поднижнечелюстную, околоушную слюнную железу слева, левую половину языка и нижней губы;

- аналогичные образования определяются в переднем средостении, паравертебрально в верхних отделах левого легкого с распространением в позвоночный канал.

КТ органов грудной клетки: по переднему краю тимуса, по его заднему краю паратрахеально отмечаются гипervasкулярные образования, подобное сосудистое образование визуализируется паравертебрально на уровне позвонков Th1–Th4 с интраканальной инвазией в сегменты Th2–Th3 и Th3–Th4, общими размерами $2,8 \times 2,2 \times 3,7$ см (объем 11,8 см³).

МРТ-ангиография головного мозга выявила асимметрию диаметров поперечных и сигмовидных венозных синусов.

Рисунок 8**Клиническая презентация ИГ при поступлении**

А, Б – гигантские ИГ околоушной области с распространением на ушные раковины смешанного типа с изъязвлением поверхностного компонента с признаками вторичного инфицирования (гнойное отделяемое); В – ИГ нижней губы с переходом на левый угол рта; Г – глубокая трещина поверхностного компонента ИГ в заушной области с серозно-гнойным отделяемым

Figure 8**Clinical presentation of IH**

A, B – giant mixed type hemangiomas of the parotid region that spread to the auricles, with ulceration of the surface component and the signs of secondary infection (purulent discharge); B – IH of the lower lip with the transition to the left corner of the mouth; Г – a deep crack in the superficial component of the IH of the behind-the-ear region with serous purulent discharge



МРТ головы (рисунки 10, 11): в мягких тканях околоушных областей с обеих сторон определяются образования с бугристыми контурами, неправильной формы, интенсивно накапливающие контраст, распространяющиеся: справа – в крылонебную ямку, височную, заглоточную, щечную и подчелюстную области с вовлечением околоушной слюнной железы, размерами $7,9 \times 5 \times 5,5$ см (объем – 113 см^3); слева – в крылонебную ямку, височную, заглоточную, щечную и подчелюстную области с вовлечением околоушной и подчелюстной слюнных желез, распространением на мочку левого уха, размерами $6 \times 5,7 \times 7$ см (объем – $124,5 \text{ см}^3$). Схожие по структуре и характеру

контрастирования образования определяются в левой щечной области ближе к углу рта, общими размерами $1,7 \times 0,8 \times 0,8$ см (объем – $0,56 \text{ см}^3$), а также на нижней губе, размерами до $1,3 \times 0,6 \times 2,5$ см (объем – 1 см^3). Слева отмечается увеличение заднешейных лимфатических узлов до 1×2 см.

Ребенок осмотрен офтальмологом (без грубой очаговой патологии), неврологом (нарушение регуляции мышечного тонуса), оториноларингологом (множественные гемангиомы околоушно-жевательной области, ротоглотки, языка, передней небной дужки левой миндалины, губ с признаками вторичного инфицирования; несколько выбухает левая половина

Рисунок 9

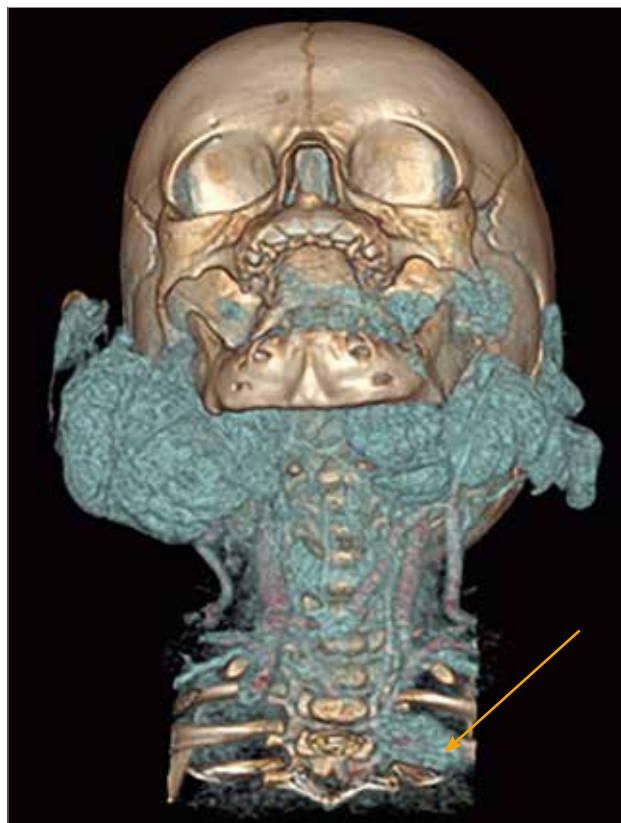
КТ, 3D-реконструкция

В мягких тканях лица и шеи отмечается наличие патологического новообразования вокруг нижней челюсти с вовлечением скуловых областей. Идентичный по структуре компонент расположен в заднем средостении с инфильтрацией фораминальных отверстий на уровне Th3–Th4 (стрелка)

Figure 9

Computed tomography, 3D reconstruction

A lesion in the soft tissues of the neck around the mandible which involves the zygomatic regions. A component with the identical structure in the posterior mediastinum which infiltrates the foramina of Th3–Th4 (arrow)

**Рисунок 11**

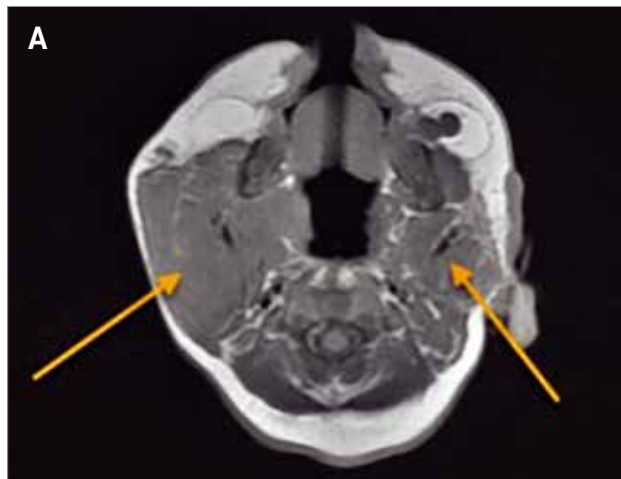
Инициальная МРТ головы: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – исследование с подавлением жира; Б – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования. В подвисочных областях мягких тканей лица отмечается наличие изоинтенсивного патологического компонента (стрелки), который накапливает парамагнетик. Образование распространяется на область глотки с сужением ее просвета

Figure 11

Initial MRI of the head: T1-WI, axial view

A – image with fat suppression; B – image without fat suppression, after contrast injection. An isointense soft tissue lesion in the infratemporal regions of the soft tissues of the face accumulates the contrast agent. The lesion spreads to the pharyngeal region with the signs of narrowing pharyngeal lumen

**Рисунок 10**

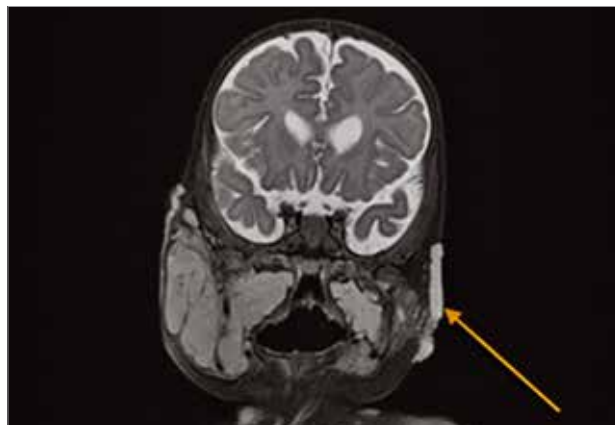
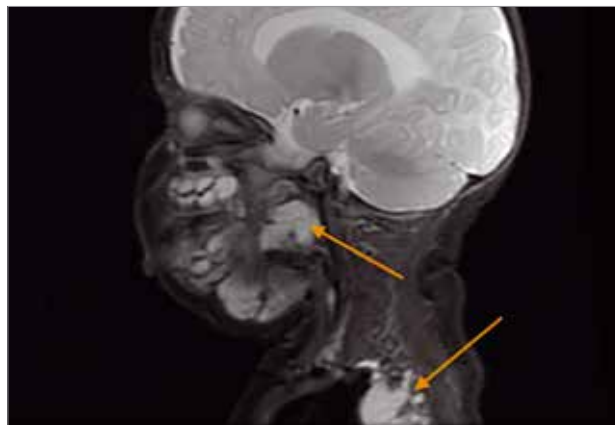
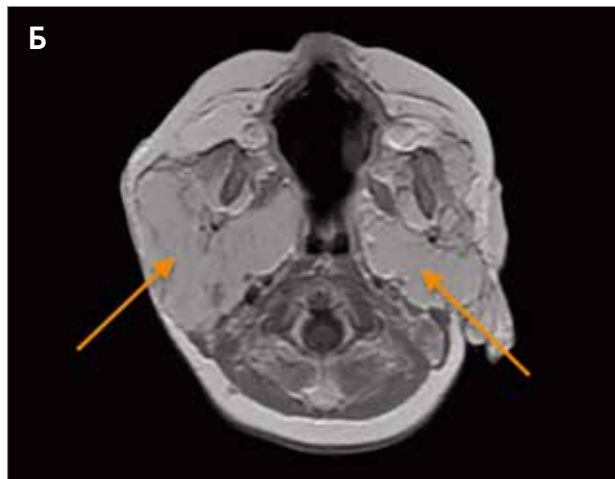
Инициальная МРТ головы: T2-ВИ

А – сагиттальная проекция. В мягких тканях лица и в заднем средостении выявлен патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент (стрелки); Б – коронарная проекция. Определяется патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент в коже (стрелки)

Figure 10

Initial MRI of the head: T2-WI

A – sagittal view. Hyperintense soft tissue lesions in the soft tissues of the face and in the posterior mediastinum (arrows); B – coronal view. A high-intensity soft tissue lesion in the skin (arrows)

**Б**

боковой поверхности глотки, данных за стеноз верхних дыхательных путей на момент осмотра не наблюдалось, наружный слуховой проход анатомически узкий), кардиологом (дисфункция синусового узла).

Таким образом, был установлен диагноз: крупные ИГ смешанного типа околоушных областей с обеих сторон с распространением на височные, щечные и подчелюстные области, крылонебные ямки и заглоточные области; ИГ верхнего средостения, паравerteбральной локализацией на уровне позвонков Th1–Th4 с интраканальной инвазией в сегменты Th2–Th3 и Th3–Th4; ИГ поверхностного типа языка, передней небной дужки левой миндалины, губ; признаки изъязвления и вторичного инфицирования ИГ; тяжелая железодефицитная анемия.

Учитывая объем образования, распространение на жизненно важные структуры (заглоточное пространство, средостение, позвоночный канал), было решено назначить специфическую терапию в объеме МТ в комбинации с пропранололом. Параллельно специфической терапии была назначена сопроводительная терапия: противомикробная – с учетом чувствительности возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter*, *Candida parapsilosis*) и профилактика пневмоцистной пневмонии бисептолом; ферротерапия (Актиферрин); витамин Д3; местная терапия с антисептиками.

После проведенного первого курса МТ отмечены уменьшение локального отека и размеров образования, купирование инфекционного процесса, появление множественных участков просветления (рисунки 12).

После окончания 2-го курса МТ подтверждено объективное сокращение размеров образования по результатам МРТ головы и шеи (рисунки 13, 14): крупные гиперваскулярные образования в мягких

тканях околоушных областей с обеих сторон с распространением на височные, щечные, подчелюстные и заглоточные области, крылонебные ямки с уменьшением размеров: справа на 43% ($6 \times 4,8 \times 4,3$ см, объем – $64,4 \text{ см}^3$), слева на 21% ($5,6 \times 5,1 \times 6,6$ см, объем – 98 см^3). Схожие по структуре и характеру контрастирования образования сохраняются в левой щечной области ближе к углу рта, общими размерами до $1,1 \times 0,7 \times 0,45$ см (объем – $0,18 \text{ см}^3$) – уменьшение на 68%, а также на нижней губе до $1,3 \times 0,7 \times 1,2$ см (объем – $0,57 \text{ см}^3$) – сокращение на 43%.

В средостении, в задних отделах паравerteбрально, по левому контуру тел позвонков Th2–Th5 и задним отрезкам ребер визуализируется гиперваскулярное образование с интенсивным, однородным накоплением контрастного препарата, с достаточно четкими контурами, размерами до $2,9 \times 2,2 \times 1$ см (объем – $3,3 \text{ см}^3$; сокращение на 72%). Отмечается распространение образования в межпозвоночные отверстия Th2–Th4 без достоверного распространения в просвет позвоночного канала.

Таким образом, в результате проведенной специфической терапии был достигнут частичный ответ.

При контрольном осмотре оториноларингологом: наружный слуховой проход широкий, свободный.

В связи с достаточным сокращением объема опухоли и отсутствием угрозы компримирования верхних дыхательных путей (клинически и по данным МРТ) было решено от дальнейшей МТ воздержаться и продолжить специфическую терапию в монорежиме пропранололом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство пациентов с ИГ не требуют активного вмешательства, в 85% случаев опухоль подвер-

Рисунок 12

Клиническая картина ИГ околоушных областей после первого курса МТ. Отмечаются значимое сокращение размеров образования, купирование вторичных участков изъязвления, появление множественных очагов просветления в области ИГ

Figure 12

Clinical picture of infantile parotid hemangioma after the first course of metronomic chemotherapy. A significant decrease in tumor size, reduction of ulceration, the appearance of multiple foci of enlightenment in the tumor area



Рисунок 13

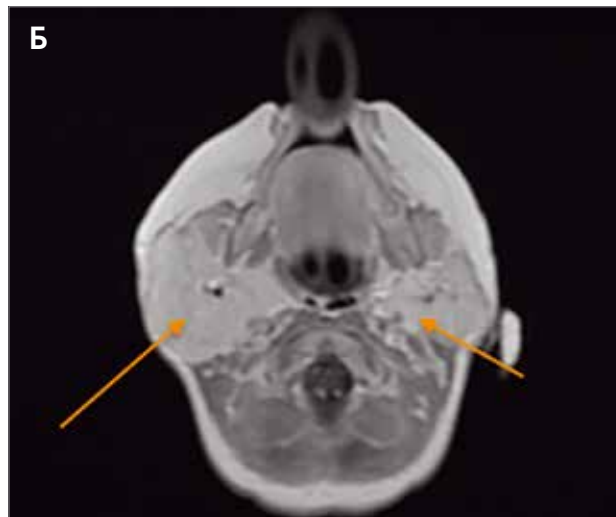
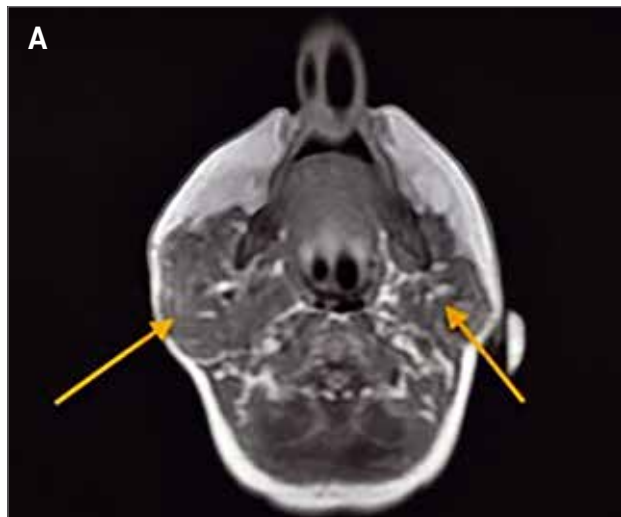
МРТ головы в динамике: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – исследование с подавлением жира; Б – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования. В подвисочных областях мягких тканей лица отмечается наличие изоинтенсивного патологического компонента (стрелки), который накапливает парамагнетик. В динамике отмечается уменьшение размеров образования

Figure 13

MRI of the head in dynamics: T1-WI, axial view

A – image with fat suppression; B – image without fat suppression, after contrast injection: an isointense lesion in the infratemporal regions of the soft tissues of the face, which accumulates the contrast agent. In dynamics, tumor size reduction is observed

**Рисунок 14**

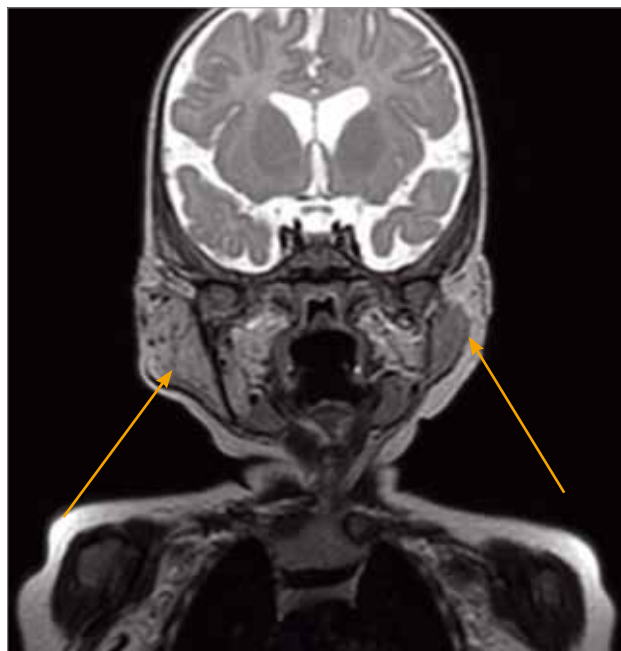
МРТ головы в динамике: T2-ВИ, коронарная проекция

В мягких тканях лица с 2 сторон определяется патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент (стрелки). В динамике отмечается уменьшение размеров образования

Figure 14

MRI of the head in dynamics: T2-WI, coronal view

A hyperintense lesion in the soft tissues of the face on both sides (arrows). In dynamics, tumor size reduction is observed



канал с развитием/угрозой развития миелопатии), а также к серьезным косметическим дефектам, требующим последующего коррекционного лечения (пластическая хирургия, лазерная терапия). Для предотвращения этих осложнений необходимо немедленное и достаточно интенсивное начало терапии в целях достижения максимально быстрого сокращения объема образования. К таким ситуациям относятся [3, 4]:

- ИГ, сопряженные с нарушением витальных функций;
- ИГ с вовлечением внутренних органов (печень, желудочно-кишечный тракт);
- ИГ, осложненные разрушением подлежащих тканей;
- ИГ, осложненные некрозом, изъязвлением, вторичным инфицированием;
- ИГ, сопровождающиеся структурными и висцеральными аномалиями (синдром PHACE или синдром LUMBAR/PELVIS/SACRAL).

В настоящее время пациентам с ИГ, которым показано начало лекарственной терапии, рекомендуется назначать в качестве первой линии неселективный β -блокатор пропранолол [28]. Это «золотой стандарт» терапии ИГ.

При проведении монотерапии β -блокаторами невозможно достичь быстрого сокращения образования, особенно при гигантских формах с высокой скоростью пролиферации. Время, затраченное на достижение лечебной дозы, и до появления первых признаков сокращения опухоли может оказаться значимым – 4–6 нед (титрование дозы 7–14 дней +

гается спонтанной регрессии. Некоторые формы и локализации (как это было сказано выше) могут приводить к серьезным осложнениям, иногда с нарушением витальных функций (сердечная недостаточность, компартмент-синдром, сдавление верхних дыхательных путей, прораствание в спинномозговой

2–5 нед до появления первых значимых признаков сокращения образования) и привести к тяжелым жизнеугрожающим или серьезным локальным осложнениям (например, необходимость постановки трахеостомической трубки). Безусловно, при развитии осложненных форм ИГ назначение терапии, позволяющей достичь быстрого ответа, является облигатным. Распространенной практикой в такой клинической ситуации является назначение ГКС. Обычно применяется преднизолон в дозах от 2 до 5 мг/кг/сут длительным курсом (от 2 до 6 мес) с последующим медленным постепенным снижением дозы. Быстрая редукция последней может привести к «рикошету» с потерей ответа при возобновлении терапии в инициальной дозе. ГКС при сосудистых образованиях применяются достаточно давно, с 60-х годов прошлого столетия. Механизм действия до конца неизвестен. Предполагается, что он обусловлен активацией антиангиогенных факторов и апоптоза. ГКС эффективны приблизительно в половине случаев, по данным разных авторов, от 30 до 60%, при этом в 40% случаев отмечается лишь стабилизация со стороны сосудистого образования. Для достижения эффекта применяемые высокие дозы и длительная терапия ГКС неизбежно приводят к развитию тяжелых побочных эффектов. Помимо «проходящих» существуют более серьезные побочные эффекты, иногда сопряженные с жизнеугрожающими состояниями, такими как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность, вторичная иммуносупрессия, ассоциированная с высоким риском развития инфекционных осложнений, включая пневмоцистную пневмонию [29, 30]. У 30% пациентов наблюдается рост опухоли, несмотря на продолжающуюся терапию ГКС. В нашем первом клиническом случае мы видим неэффективность терапии ГКС, назначенной в максимально высокой дозе.

Менее популярными при лечении ИГ являются такие препараты, как интерферон- α и винкристин, которые применяются в качестве терапии второй линии при неэффективности ГКС. Несмотря на мощный антиангиогенный эффект (ингибирование фактора роста фибробластов), которым обладает интерферон- α , эффективность его в отношении ИГ не превышает 50% [31, 32]. Кроме того, этот препарат обладает многочисленными побочными явлениями, среди которых самым тяжелым является развитие спастической диплегии в 25% случаев у детей первого года жизни, что делает невозможным его применение у пациентов этой возрастной группы [19].

Эффективность винкристина неоспорима, она приближается к 100%. Это химиопрепарат, антиангиогенный эффект которого связан с апоптозом проли-

ферирующих клеток за счет воздействия на веретено деления клетки. Побочные эффекты винкристина обусловлены в основном тяжелой неврологической токсичностью со стороны всех отделов нервной системы, включая вегетативную, что приводит к такому тяжелому осложнению, как парез кишечника [33].

Таким образом, ни один из общепринятых препаратов не является универсальным либо из-за отсутствия желаемой эффективности, либо из-за развития жизнеугрожающих осложнений, делающих назначение препарата неоправданным.

В приведенных нами клинических примерах осложненных форм ИГ была применена специфическая терапия в комбинации МТ и пропранолола. Назначение МТ позволило быстро (в течение первых 2 нед) достичь клинического улучшения в виде не только прекращения роста образования, но и сокращения его размеров. Столь быстрый ответ на терапию позволяет купировать самые часто встречаемые локальные осложнения – развитие язв/некрозов со вторичным инфицированием, а также избежать более грозных витальных осложнений – сдавления верхних дыхательных путей. Безусловно, последствиями этих осложнений являются грубые вторичные косметические дефекты кожи лица, а также более серьезные – необходимость постановки трахеостомической трубки в целях восстановления проходимости верхних дыхательных путей. Все это, в свою очередь, приводит к тяжелым как социальным, так и медицинским проблемам, которые требуют дополнительных, в том числе хирургических, вмешательств.

Дозы препаратов, входящих в состав МТ, и режим их введения позволяют избежать серьезных нежелательных явлений. Единственным побочным эффектом, зарегистрированным при проведении данного вида химиотерапии, является гематологическая токсичность, приводящая к развитию нейтропении. Данный вид осложнения ограничен возрастом пациента (нейтропения чаще наблюдается у пациентов в возрасте до 6 месяцев), носит транзиторный характер с полным восстановлением гематологических показателей при назначении колониестимулирующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простой, на первый взгляд, диагноз в ряде случаев может привести к тяжелым не только эстетическим проблемам, но и жизнеугрожающим осложнениям. Общепринятая практика назначения в любых urgentных ситуациях гормональной терапии не только не всегда себя оправдывает, но и приводит к тяжелым, не менее опасным осложнениям, чем само заболевание. Впервые при лечении осложненных

форм ИГ была применена МТ низкими дозами химиопрепаратов, которая показала свою высокую эффективность и безопасность, возможно, ее назначение позволит избежать как тяжелых локальных, так и витальных осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Литература

1. Léauté-Labrèze C., Haper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390 (10089): 85–94.
2. Wassef M., Vanwijk R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51 (4–5): 263–81.
3. 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.
4. Léauté-Labrèze C., Sans-Martin V. Hemangiome infantile. *Presse Med* 2010; 39 (4): 499–510.
5. Darrow D.H., Greene A.K., Mancini A.J., Nopper A.J., Section on Dermatology, Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136 (4): e1060–104.
6. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С. Просто о сложном: инфантильная гемангиома. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (1): 192–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206
7. Wechsler J. Pathologie cutanée tumorale. 2nd edition. 2016. Pp. 278–279.
8. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008; 135 (12): 860–2.
9. Casanova D., Norat F., Bardot J., Magalon G. Les hémangiomes cutanés: aspects cliniques. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 287–92.
10. Nakayama H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981; 8 (4): 277–91.
11. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 882–7.
12. 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.
13. 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 Venerol* 2011; 25 (11): 1245–53.
14. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122 (2): 360–7.
15. Chiller K.G., Passaro D., Friden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138 (12): 1567–76.
16. Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Frieden I.J., Garzon M.C., et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151 (6): 684–9.
17. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143 (1): e20183475.
18. 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.
19. Holland K.E., Drolet B.A. Infantile Hemangioma. *Pediatric Clinics of North America*. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (5): 1069–83.
20. 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.
21. 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.
22. 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): 62–8.
23. 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.
24. 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.
25. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Lagay E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
26. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.W., Venihaki M., Butte A.J., Kozakewich H.P., et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 185–9.
27. Konrad D., Ellis G., Perlman K. Spontaneous Regression of Severe Acquired Infantile Hypothyroidism Associated with Multiple Liver Hemangiomas. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 1): 1424–6.
28. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Atti M.C.D., et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (7): 855–65.
29. Fuchsmann C., Quintal M.-C., Giguere C., Ayari-Khalfallah S., Guibaud L., Powell J., et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137 (5): 471–8.
30. Pescechodova E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2015. P. 19.
31. Delmonte N., Curti C., Motana M., Crozet M., Vanelle P., Gensollen S. Mise au point sur traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant. *Therapies* 2012; 67 (3): 257–65.
32. Folkman J., Mulliken J.B., Ezekowitz R.A.B. Antiangiogenic therapy of haemangiomas with interferon A. The clinical applications of the interferons. London, England: Chapman Hall Medical; 1997. Pp. 255–265.
33. Enjolras O., Brevière G., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varotti E., et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004; 11 (2): 99–107.