

Выпуск журнала посвящен обсуждению вопроса
О биологической сущности так называемых
«Инфантильных и врожденных гемангиом»,
которые являются не сосудистыми опухолями, а
гиперплазией кровеносных сосудов

Сосудистая гиперплазия
Методы исследования

Ультразвуковой
МРТ
КТ с контрастом
Эндоскопический
Морфологический
Иммуногистохимический
Капилляроскопия

! Наш выбор !
Современная медикаментозная терапия
(пропранолол)

- ✓ Неинвазивный метод лечения.
- ✓ Возможно применение при критической локализации гиперплазии.
- ✓ Возможно применение как в активной стадии (останавливает рост поражения), так и в стадии инволюции (ускоряет процесс).

До лечения и после применения пропранолола в течение 7 месяцев

Пациент С., до лечения и после применения пропранолола в течение 8 месяцев

ISSN 0039-1735

СТОМАТОЛОГИЯ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

СЕНТЯБРЬ 2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Александр Иванович Евдокимов
1883—1979

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.А. Кулаков
Зам. гл. редактора И.М. Макеева
Отв. секретарь А.И. Грудянов

С.И. Абакаров, А.В. Алимский,
В.Н. Балин, Е.В. Боровский, В.Д. Вагнер,
Р.Ш. Гветадзе, А.С. Григорьян, Л.А. Григорьянц,
Б.Н. Давыдов, А.Г. Колесник, И.Ю. Лебеденко,
Л.Н. Максимовская, В.Н. Олесова, Л.С. Персин,
В.В. Рогинский, А.Н. Ряховский, В.А. Семкин,
В.Н. Трезубов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.И. Гоппе (Хабаровск)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)
А.А. Левенец (Красноярск)
Г.И. Ронь (Екатеринбург)
В.Ф. Рудько (Москва)
М.М. Соловьев (Санкт-Петербург)
П.Г. Сысолятин (Новосибирск)
И.М. Федяев (Самара)
А.В. Цимбалистов (Санкт-Петербург)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Стоматология» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии»

«Stomatology» — рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1922 году. «Stomatology» цитируется и индексируется в «Index Medicus» и «Current Contents»

“Stomatology” is a peer-reviewed scientific and practical journal. Founded in 1922. “Stomatology” is referenced and indexed in “Index Medicus” and “Current Contents”

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
119992 Москва, ГСП-2
ул. Тимура Фрунзе, 16
Тел.: (495)246—3482

Зав. редакцией
Л.Н. Дружинина

Научный редактор
М.В. Короленкова

Издательство **ЛИБРИ ПЛЮС** Москва **LIBRI PLUS** Publishing GROUP Moscow

Индекс **71468**
для индивидуальных подписчиков
Индекс **71469**
для предприятий и организаций

СОДЕРЖАНИЕ:

| | |
|--|----|
| Основные вехи учения о сосудистых аномалиях Классификации | 4 |
| Наши публикации | 6 |
| Статьи к XXI Европейскому Конгрессу Ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии (11-15 сентября 2012 г. Дубровник, Хорватия) | |
| Почему «детская и врожденная гемангиомы» не являются сосудистой опухолью? (Надточий А.Г., Рогинский В.В., Григорьян А.С., Соколов Ю.Ю., Солдатский Ю.Л., Котлукова Н.П., Близнюков О.П.) | 11 |
| Диагностика и клинично-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области (Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близнюков О.П., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Мустафина Ф.Н., Репина Э.А., Абрамова Е.А.) | 17 |
| Некоторые аспекты патогенеза сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей по данным компьютерной капилляроскопии и морфологии (Мустафина Ф.Н., Кречина Е.К., Рогинский В.В., Близнюков О.П., Абрамова Е.А., Кузьменкова Л.О., Репина Э.А., Баранов В.В.) | 27 |
| Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и результаты собственных исследований (Рогинский В.В., Репина Э.А., Котлукова Н.П., Солдатский Ю.Л., Павелко Г.А., Кузьменкова Л.О., Тимофеева М.Ю., Абрамова Е.А.) | 32 |
| Новое | 42 |
| Результаты исследования | 44 |
| Сотрудничество | 45 |



Ответственный за выпуск: Рогинский Виталий Владиславович

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, лауреат премии Правительства России в области науки и техники, лауреат международной премии «Венский Кубок», лауреат премий «Профессия – жизнь»,

«Конкурс русских инноваций», почетный член Тверской государственной медицинской Академии, действительный член Европейской Ассоциации челюстно-лицевых хирургов, член академии Pierre Fauchard An International Honor Dental Organization, главный редактор журнала «Стоматология детского возраста и профилактика».

ОСНОВНЫЕ ВЕХИ В УЧЕНИИ О СОСУДИСТЫХ АНОМАЛИЯХ

КЛАССИФИКАЦИИ

Термин «гемангиома» был предложен Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow) в 1864 г. Ему же принадлежит и первая систематизация гемангиом, которые он разделял по их макроскопическому строению на простые (капиллярные), кавернозные и гроздьевидные (рацемозные).

Все последующие классификации в основе своей опирались на классификацию Вирхова, модифицируя ее с учетом анатомических особенностей сосудистого поражения, глубины его распространенности, микроскопической картины преобладающих сосудов, сочетания различных гистологических типов опухолевых клеток.

Революционным событием, обеспечившим прорыв в понимании биологической сущности гемангиом, явилось исследование Mulliken J.B., Glowacki J., результаты которого были опубликованы в 1982 году. Авторы доказали, что в биологическом отношении гемангиомы неоднородны: у части гемангиом клетки эндотелия обладают выраженной пролиферативной активностью (и по этому признаку авторы отнесли их к опухолям), а у другой части гемангиом пролиферативная активность эндотелия отсутствует (и по этому признаку авторы отнесли их к порокам развития). Опираясь на результаты этого исследования, авторы создали принципиально новую классификацию, позиционируя ее как «биологическую», основанную на клинических и эндотелиальных характеристиках сосудистых образований (цит. По Mulliken J.B., Glowacki J. *Plast Reconstr Surg* 1982).

«Биологическая» классификация сосудистых образований

Гемангиомы (*Hemangiomas*)

- Фаза пролиферации (*Proliferating phase*)
- Фаза инволюции (*Involuting phase*)

Мальформации (*Malformations*)

- Капиллярные (*Capillary*)
- Венозные (*Venous*)
- Артериальные (*Arterial*)
- Лимфатические (*Lymphatic*)
- Артерио-венозная фистула (*Arteriovenous fistula*)

Разработанная Mulliken J.B., Glowacki J. концепция легла в основу новой классификации сосудистых поражений, принятой в 1996 г. на XI Римском симпозиуме Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA-1996) (цит. по Enjolras O., Mulliken J.B. *Adv Dermatol* 1997). Примечательно, что в названии общества и в классификации общий термин «гемангиома» был заменен термином «сосудистые аномалии», а собственно «гемангиома» перешла в раздел «Сосудистые опухоли».

Классификация сосудистых аномалий ISSVA-1996 (*ISSVA classification of vascular anomalies – 1996*)

Сосудистые опухоли (*Vascular tumors*)

- Детская гемангиома (*Infantile hemangioma*)
- Гемангиоэндотелиомы (*Hemangioendotheliomas*)
- Ангиосаркома (*Angiosarcoma*)
- Другие (*Miscellaneous*)

Сосудистые мальформации (*Vascular malformations*)

- Низкоскоростные сосудистые мальформации (*Slow-flow vascular malformations*):
 - * Капиллярные (*Capillary – CM*)
 - * Лимфатические (*Lymphatic – LM*)
 - * Венозные (*Venous – VM*)
- Высокоскоростные сосудистые мальформации (*Fast-flow vascular malformations*):
 - * Аневризмы, эктазии, стенозы (*Aneurysm, ectasia, stenosis*)
 - * Артериовенозная фистула (*Arteriovenous fistula – AVF*)
 - * Артериовенозная мальформация (*Arteriovenous malformation – AVM*)
- Комбинированные сосудистые мальформации (*Combined vascular malformations*):
 - * Синдром Клиппеля-Треноне (Klippel-Trenaunay syndrome – KTS)
 - * Синдром Паркес-Вебера (Parkes-Weber syndrome)

В настоящее время рекомендована к использованию Дополненная классификация сосудистых аномалий ISSVA (цит. по Enjolras O., Wassef M., Chapot R., 2007).

Дополненная классификация сосудистых аномалий ISSVA (*Updated ISSVA classification of vascular anomalies*)

Сосудистые опухоли (*Vascular tumors*)

- Детская гемангиома (*infantile hemangioma*)
- Врожденная гемангиома (*Congenital hemangioma*)
 - * Быстро инволютирующая врожденная гемангиома (*Rapidly involuting congenital hemangioma – RICH*)
 - * Неинволютирующая врожденная гемангиома (*Noninvoluting congenital hemangioma – NICH*)
- Пучковая капиллярная ангиома (*Tufted angioma*)
 - * с или без синдрома Казабак-Меритт (with or without Kasabach-Merritt syndrome)
- Капошторформная гемангиоэндотелиома (*Kaposiform hemangioendothelioma*)

- Веретеночлечная гемангиоэндотелиома (*Spindle cell hemangioendothelioma*)
- Другие, редкие гемангиоэндотелиомы (*Other, rare hemangioendotheliomas*):
 - * эпителиоидная (*epithelioid*), композитная (*composite*), ретиформная (*retiform*),
 - * полиморфная (*polymorphous*), опухоль Дабска (*Dabska tumor*),
 - * лимфангиоэндотелиома (*lymphangioendothelioma*) и др. (*etc.*)
- Приобретенные кожные сосудистые опухоли (*Dermatologic acquired vascular tumors*):
 - * пиогенная гранулема (*pyogenic granulema*),
 - * мишенеобразная гемангиома (*targetoid hemangioma*),
 - * гломерулоидная гемангиома (*glomeruloid hemangioma*),
 - * микровенулярная гемангиома (*microvenular hemangioma*) и др.
- Сосудистые мальформации (*Vascular malformations*)**
- Низкоскоростные сосудистые мальформации (*Slow-flow vascular malformations*):
 - * Капиллярная мальформация (*Capillary malformations (CM)*)
 - * Винное (портвейновое) пятно (*Portwine stain*)
 - * Телеангиоэктазия (*Teleangeoectasia*)
 - * Ангиокератома (*Angiokeratoma*)
 - * Венозная мальформация (*Venos malformations (VM)*)
 - * Спорадическая (*Common sporadic VM*)
 - * Синдром Бина (*Bean syndrome*)
 - * Наследственная с поражением кожи и слизистой (*Familial cutaneous and mucosal venous malformation VM-VMCM*)
 - * Гломувенозная мальформация – гломангиома (*Glomuvenous malformation – glomangioma – GVM*)
 - * Синдром Маффуччи (*Maffucci syndrome*)
 - * Лимфатическая мальформация (*Lymphatic malformations (LM)*)
- Высокоскоростные сосудистые мальформации (*Fast-flow vascular malformations*):
 - * Артериальная мальформация (*Arterial malformations (AM)*)
 - * Артериовенозная фистула (*Arteriovenous fistula (AVF)*)
 - * Артериовенозная мальформация (*Arteriovenous malformation (AVM)*)
- Сложные (комбинированные) сосудистые мальформации (*Complex-combined vascular malformations*):
 - * *CVM, CLM, LVM, CLVM,*
 - * *AVM-LM, CM-AVM.*

К 2010 году группой отечественных исследователей (В.В.Рогинский, А.Г.Надточий, А.С.Григорьян и др.) было доказано и сформулировано положение о том, что наиболее часто встречающиеся в детском возрасте патологические образования из кровеносных сосудов – т.н. «детские гемангиомы» (*Infantile hemangioma*) и «врожденные гемангиомы» (*congenital hemangioma*) являются не сосудистой опухолью, а реактивной пролиферацией кровеносных сосудов – сосудистой гиперплазией. На основе этого положения была создана Классификация патологических

образований из кровеносных сосудов, опубликованная в 2011 году. Основным положением этой классификации является выделение среди патологических образований из кровеносных сосудов (сосудистых аномалий – по ISSVA) еще одной (наиболее значимой по частоте встречаемости) группы – «СОСУДИСТЫЕ ГИПЕРПЛАЗИИ», которые ранее обозначались как «СОСУДИСТЫЕ ОПУХОЛИ» т.н. «Детские гемангиомы» и «Врожденные гемангиомы».

Классификация патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей

1. Неопухольевые сосудистые образования

А) Сосудистые гиперплазии:

- стадия первичных проявлений
- стадия активного роста
- стадия начала инволюции
- стадия выраженной инволюции
- стадия резидуальных проявлений

Б) Сосудистые мальформации (синдромальные и несиндромальные):

- капиллярные
- артериальные
- венозные
- смешанные
- артериовенозные соустья.

2. Сосудистые опухоли

А) Доброкачественные:

- капиллярная гемангиома
- ангиофиброма
- другие

Б) Злокачественные:

- ангиосаркома
- гемангиоэндотелиома
- другие.

Данная классификация является клинко-биологической и базируется на биологических стандартах построения. Таким образом, в ней **тип** – верхнее звено иерархии (неопухольевые сосудистые образования и сосудистые опухоли). **Класс** – более низкое звено иерархии (гиперплазии, мальформации, опухоли – доброкачественные, злокачественные) и **вид** – это варианты классов. По содержанию она клиническая, т.к. ее фрагменты складываются в нозологические формы.

Основной проблемой и поводом для многочисленных дискуссий по поводу трактовки нозологических форм, представленных в дополненной классификации ISSVA, явились заболевания, отмеченные во фрагменте этой классификации, представленном ниже.

Классификация ISSVA (1996) (фрагмент)

Детская гемангиома (*Infantile hemangioma*)
 Врожденная гемангиома (*Congenital hemangioma*)
 Быстро инволютирующая врожденная гемангиома (*Rapidly involuting congenital hemangioma - RICH*)
 Неинволютирующая врожденная гемангиома (*Noninvoluting congenital hemangioma - NICH*)

**Nonsens,
затянувшийся на 16 лет!**

НАШИ ПУБЛИКАЦИИ:

Диагностика заболеваний из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей

В.В. РОГИНСКИЙ, А.Г. НАДТОЧИЙ, А.С. ГРИГОРЬЯН, Ю.Ю. СОКОЛОВ, Ю.А. СОЛДАТСКИЙ, В.А. КОВЯЗИН, С.Ю. ПАЛЬТОВА



Челюстно-лицевая хирургия

Таблица 1. Распределение гемангиом по полу и возрасту

| Пол | Возрастные группы | | | | | Всего |
|---------|-------------------|-----------|----------|---------|----------|-------|
| | 0-1 мес. | 1-12 мес. | 1-3 года | 3-7 лет | 7-12 лет | |
| мужской | 10 | 24 | 13 | 10 | 15 | 72 |
| женский | 20 | 106 | 18 | 10 | 10 | 264 |
| итого | 30 | 130 | 31 | 20 | 25 | 336 |

Рис. 1. Сосудистая мальформация верхней губы и подбородка. Рис. 2. Двухклеточная гемангиома верхней губы и подбородка.

Челюстно-лицевая хирургия

Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей

В.В. РОГИНСКИЙ, А.Г. НАДТОЧИЙ, А.С. ГРИГОРЬЯН, Ю.Ю. СОКОЛОВ, Ю.А. СОЛДАТСКИЙ, В.А. КОВЯЗИН, С.Ю. ПАЛЬТОВА

Diagnostics of formations from blood vessels at maxillofacial area and the neck of children

V.V. ROGINSKIY, A.G. NADTOCHYI, A.S. GRIGORYAN, Yu.Yu. SOKOLOV, Yu.A. SOLDATSKIY, V.A. KOVYZIN, S.Yu. PALTOVA

Резюме
 В статье приведены результаты мультидисциплинарного анализа 2608 наблюдений над детьми с поражениями кровеносных сосудов в области лица и шеи. Отмечено, что термин «гемангиома» является собирательным понятием и не отражает всего многообразия сосудистой патологии, которое необходимо систематизировать по категориям: сосудистые мальформации, сосудистые гиперплазии, сосудистые опухоли. В статье проведены алгоритмы диагностики данной патологии, обозначены преимущества и недостатки различных методов диагностики.

Abstract
 This article presented the multidisciplinary analysis results of 2608 examinations of children with lesions of blood vessels in the face and neck area. It was noted that the term «hemangioma» is a collective concept and does not reflect all variety of pathologies which are designated by it. The authors systematized all vascular formations on three categories: vascular malformations, vascular hyperplasia, vascular tumors. In this article the diagnostic data of pathologies was reported and the advantages and lack of various methods of diagnostics were discussed.

Ключевые слова: диагностика, сосудистые образования, гемангиома, мальформация, гиперплазия, опухоль в области лица и шеи у детей, сосудистые мальформации.

В статье приведены результаты мультидисциплинарного анализа 2608 наблюдений над детьми с поражениями кровеносных сосудов в области лица и шеи. Отмечено, что термин «гемангиома» является лишь собирательным понятием и не отражает всего многообразия сосудистой патологии.

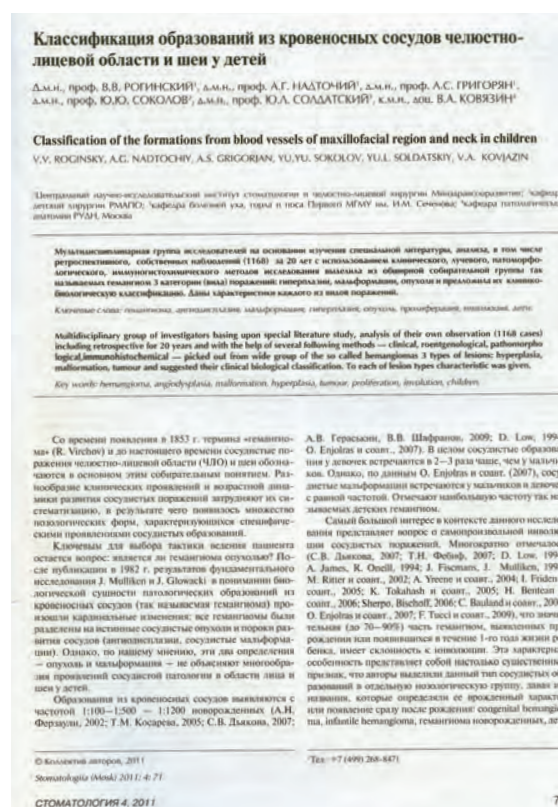
Впервые введено понятие «сосудистая гиперплазия», которое объясняет биологическую и морфологическую сущность сосудистого поражения, известного под названием «инфантильная гемангиома» (или его терминологические аналоги).

Даны определения основных типов поражения кровеносных сосудов: сосудистых гиперплазий, сосудистых мальформаций, сосудистых опухолей. Показаны их характерные клинические, радиологические, патоморфологические и иммуногистохимические особенности.

Предложен алгоритм диагностики сосудистых поражений, обозначены преимущества и недостатки различных методов диагностики.

Классификация образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей

В.В. РОГИНСКИЙ, А.Г. НАДТОЧИЙ, А.С. ГРИГОРЬЯН, Ю.Ю. СОКОЛОВ, Ю.Л. СОЛДАТСКИЙ, В.А. КОВЯЗИН,



В статье обобщен опыт мультидисциплинарной группы исследователей: челюстно-лицевых хирургов, специалистов лучевой диагностики, патоморфологов, детских хирургов и оториноларингологов. Обследовано 1168 детей с патологическими образованиями из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи. На основании проведенных исследований и изучения мировой специальной литературы в обширной собирательной группе так называемых «гемангиом» были выделены 3 типа поражений: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации и сосудистые опухоли. Даны характеристики каждого типа сосудистых поражений.

Изучена Международная классификация стоматологических болезней (МКБ-С-14997) на предмет правомочности использования термина «гиперплазия» для обозначения нозологической формы патологического процесса. Проанализированы действующие классификации, а также – МКБ-10 (1994) и МКБ-С (1997) с точки зрения полноты и системности отражения в них различных форм сосудистых образований челюстно-лицевой области.

Впервые представлена классификация, в которой, наряду с типом сосудистых опухолей и типом сосудистых мальформаций, включен тип сосудистых гиперплазий.



О классификации образований из кровеносных сосудов в детском возрасте

Ю.А. СОЛДАТСКИЙ, В.В. РОГИНСКИЙ, А.Г. НАДТОЧИЙ,
О.П. БЛИЗНЮКОВ



Образования из кровеносных сосудов являются частой патологией в детском возрасте и могут приводить не только к развитию обширных косметических дефектов, но и вызывать функциональные нарушения дыхания, глотания, зрения и слуха, приводя к глубокой инвалидизации ребёнка, а иногда –

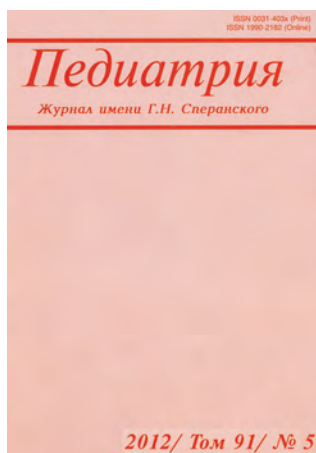
и к летальному исходу. При этом выбор метода лечения нередко зависит от типа так называемых «гемангиом», существующие классификации которых во многом неоднозначны. Собственный опыт лечения детей с подобными образованиями, в том числе «критической» локализации, позволил авторам ранее предложить классификацию сосудистых поражений, согласно которой все образования из кровеносных сосудов можно подразделить на: сосудистые гиперплазии; сосудистые мальформации; сосудистые опухоли (доброкачественные; злокачественные). В гортани у детей первого года жизни образования из кровеносных сосудов в большинстве наблюдений представлены так называемыми «подскладковыми гемангиомами» (subglottic hemangioma), которые относятся к сосудистым гиперплазиям и в течение нескольких лет жизни проходят все характерные стадии – первичных проявлений, активного роста, инволюции и резидуальных проявлений. Лечение детей с подскладковой гемангиомой возможно как с использованием хирургии, так и терапевтически, с применением пропранолола, кортикостероидов, препаратов интерферона. У взрослых подскладковых гемангиом не обнаруживают. У детей старшего возраста и взрослых в гортани и глотке обычно диагностируют образования из кровеносных сосудов надскладковой локализации, которые являются сосудистыми мальформациями и могут быть устранены только при помощи хирургии. Рациональное использование классификации даёт возможность выбрать адекватную лечебную тактику для устранения образований из кровеносных сосудов гортани и глотки у детей.



Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) препаратом пропранолол

Н.П. КОТЛУКОВА, В.В. РОГИНСКИЙ, М.Ю. ТИМОФЕЕВА,
Э.А. РЕПИНА, О.А. КИСЛЕНКО

¹ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, ²ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития России, ³Перинатальный кардиологический центр ГКБ № 67, Москва



На кафедре госпитальной педиатрии РНИМУ им. Пирогова г. Москвы под руководством профессора Натальи Павловны Котлуковой совместно с челюстно-лицевыми хирургами хирургами ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития России с разрешения Этического Комитета медицинского университета и при наличии информированного согласия родителей с 2010 по 2012 гг. в детском кардиологическом отделении ГКБ №67 проводится пилотное исследование по лечению сосудистых гиперплазий (так называемых инфантильных гемангиом) препаратом пропранолол в дозировке 2 мг/кг/с у детей первого года жизни. Изучается эффективность и безопасность использования пропранолола для лечения данной патологии. Разработан протокол обследования и лечения. В исследовании в настоящий момент приняло участие 74 ребенка (59 девочек и 15 мальчиков). Тридцать четыре ребенка (45,9%) имели неудачный предшествующий опыт применения других методов лечения. У восьми детей был диагностирован врожденный порок сердца (10,8%) и у четырех – РНАСЕ-синдром (5,4%). Терапия осуществлялась пероральным пропранололом по разработанному протоколу. Возраст детей на момент начала лечения составил от 1,5 до 15 месяцев. Средняя продолжительность лечения – 7,5 месяцев. Положительный эффект получен у всех пациентов. Полученные данные позволяют говорить об эффективности и безопасности терапии ИГ пропранололом при условии четкого соблюдения протокола, а также о целесообразности использования данного метода лечения в качестве первой линии терапии.

РНАСЕ синдром: современные возможности диагностики и лечения

М.Ю. ТИМОФЕЕВА, Э.А. РЕПИНА, Н.П. КОТЛУКОВА, В.В. РОГИНСКИЙ,
О.Н. АРХАНГЕЛЬСКАЯ, Л.А. СКУРЕДИНА

ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития России, Перинатальный кардиологический центр ГКБ № 67, НИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, Москва



Сосудистые гиперплазии (так называемые инфантильные гемангиомы) часто сочетаются с другими врожденными аномалиями. Выделяют РНАСЕ синдром, включающий следующие пороки развития: аномалии задней черепной ямки (Р), инфантильные сегментарные гемангиомы лица и шеи (Н), экстра- и интракраниальные аномалии артерий (А), врожденные пороки сердца (в первую очередь, коарктация аорты) (С), патология глаз (Е) и стерносхизис (S). В статье представлены клинические особенности и критерии диагностики данного синдрома. Приведены собственные данные о наблюдении детей с РНАСЕ синдромом на конкретных клинических примерах. Продемонстрирован эффект от лечения сосудистых гиперплазий при РНАСЕ синдроме на фоне применения пропранолола. До начала терапии дети были консультированы челюстно-лицевыми хирургами, которыми в результате проведенного обследования верифицировался нозологический диагноз и решался вопрос о методе лечения таких больных. Лечение детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. инфантильными гемангиомами) неселективным бета-адреноблокатором пропранололом осуществлялось детскими кардиологами с разрешения Этического Комитета после получения информированного согласия родителей. В статье представлены данные об особенностях лечения пропранололом детей с РНАСЕ синдромом, имеющих гемодинамически значимые врожденные пороки сердца.

СТАТЬИ К XXI ЕВРОПЕЙСКОМУ КОНГРЕССУ АССОЦИАЦИИ ЧЕРЕПНО-ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ (11-15 СЕНТЯБРЯ 2012 г. ДУБРОВНИК, ХОРВАТИЯ)

Почему «Детская и врожденная гемангиомы» не являются сосудистой опухолью?

Д.м.н., проф. А.Г. НАДТОЧИЙ

Зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н., проф. В.В. РОГИНСКИЙ

Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н., проф. А.С. ГРИГОРЬЯН

Консультант отдела общей патологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н., проф. Ю.Ю. СОКОЛОВ

Зав. кафедрой детской хирургии РМАПО

Д.м.н. Ю.Л. СОЛДАТСКИЙ

Профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Д.м.н. Н.П. КОТЛУКОВА

Профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ

К.м.н. О.П. БЛИЗНЮКОВ

Зав. отделом патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» (РНЦРР)

В статье на основании обобщения собственного опыта (более 2000 обследованных пациентов с сосудистыми поражениями челюстно-лицевой области и шеи) и критического осмысления результатов исследований, опубликованных в специальной научной литературе, аргументированно обосновывается мнение о том, что т.н. «детские или инфантильные гемангиомы» и «врожденные гемангиомы» являются не сосудистыми опухолями, а сосудистой гиперплазией – реактивной пролиферацией сосудов в ответ на тканевую гипоксию плода. Понимание биологической сущности данной (наиболее распространенной) группы сосудистых поражений позволяет пересмотреть концепции их лечения, отдав предпочтение методам, стимулирующим естественные процессы инволюции, которые свойственны сосудистой гиперплазии.

Ключевые слова: сосудистая гиперплазия; сосудистая опухоль, гемангиома; инфантильная гемангиома; детская гемангиома; врожденная гемангиома, инволюция.

Т.н. «детская гемангиома» (в зарубежной литературе «инфантильная гемангиома» – *hemangioma infantile*) – наиболее распространенное поражение сосудов среди новорожденных и детей раннего возраста, привлекающее к себе основное внимание исследователей и являющееся эталонным для сравнения с другими сосудистыми аномалиями.

Инфантильная гемангиома «ИГ» имеет ряд характерных клинических проявлений, позволяющих идентифицировать ее как особую нозологическую форму:

– Четко выраженная цикличность развития: фаза бурного роста (со 2–3 недели до 4–6 месяца жизни новорожденного) >>> замедление и остановка

роста (фаза «плато» – на 4–6 месяце жизни новорожденного) >>> постепенная инволюция (с 6–9 месяцев в течение нескольких месяцев или лет)

- Преимущественная локализация на лице (80%)
- Наличие «малых сосудистых меток» при рождении (20-25%)
- Множественность поражения на лице (20%)
- Сегментарность поражения лица (20-25%)
- Наличие типичных зон расположения на лице (в зонах слияния эмбриональных бугров)
- Наличие сосудистых образований на лице и теле (15-20%).

Попытки объяснить перечисленные клинические признаки, характерные для «ИГ», с позиции «Инфантильная гемангиома — сосудистая опухоль» — безуспешны и порождают множество вопросов «Почему?».

Общеизвестно, что на поздних стадиях течения беременности существуют достоверно определенные факторы риска по возникновению «ИГ»:

- Плацентарная недостаточность (предлежание плаценты, отслойка плаценты, плацентит)
- Угрозы выкидыша и медикаментозное сохранение беременности
- Многоплодная беременность (в том числе — после экстракорпорального оплодотворения)
- Обвитие пуповины
- Преэклампсия
- Внутривенные инвазивные диагностические вмешательства (амниоцентез, биопсия трофобласта)
- Анемия во время беременности
- Возраст матери (более 35 лет).

Попытки объяснить существование перечисленных факторов риска, значимо повышающих вероятность возникновения «ИГ» с позиции «Инфантильная гемангиома — сосудистая опухоль» — также безуспешны и также порождают множество вопросов «Почему?».

Вместе с тем, существует единое звено, объединяющее все перечисленные факторы риска — нарушение гемодинамики в материнской и/или плодной части плаценты.

Общеизвестно, что в результате нарушения плацентарной гемодинамики у плода возникает комплекс изменений, объединяемых понятием «гипоксия плода». При этом у плода развивается ряд физиологических реакций, направленных на компенсацию гипоксического состояния: учащение пульса, изменение тонуса стенок магистральных сосудов и т.д.

В подавляющем большинстве случаев включение этих защитных механизмов позволяет компенсировать нарушения плацентарного кровотока. Однако, когда этих механизмов оказывается недостаточно, у плода развивается тканевая гипоксия, которая является пусковым моментом для пролиферации капиллярной сети — компенсаторной реакции, направленной на улучшение трофики тканей.

Свидетельством того, что нарушение трофики и гипоксия плода являются пусковым моментом развития «ИГ», доказательно подтверждается тем, что частота встречаемости «инфантильной гемангиомы» четко коррелирует со степенью недоношенности и дефицитом массы тела новорожденного.

Очевидно, что угроза развития тканевой гипоксии наиболее выражена в тканях с наиболее активными метаболическими процессами. У плода таковыми являются эмбриональные бугры лица: развитие эмбриона начинается именно с головного конца и именно в области лица имеется наибольшее количество эмбриональных бугров на единицу объема тканей эмбриона и плода. Этот факт убедительно объясняет преимущественную локализацию т.н. «инфантильных гемангиом», а на самом деле — сосудистой гиперплазии¹ в области лица.

Поскольку интенсивность обменных процессов наиболее высока в периферических отделах эмбриональных бугров, то именно в них, с наибольшей вероятностью, возникает реактивная (компенсаторная) пролиферация сосудистой сети — сосудистая гиперплазия. Этот факт

¹ Под гиперплазией понимается увеличение массы ткани либо органа за счет умножения числа ее/его структурных элементов (клеток, кровеносных сосудов и т.д.).

хорошо известен как «фиссуральная теория возникновения гемангиом». Однако здесь необходимо внести принципиальную коррекцию: так называемые «гемангиомы» развиваются не в эмбриональных щелях (фиссурах), а в периферических частях эмбриональных бугров.

Таким образом, с позиции «инфантильная гемангиома — сосудистая гиперплазия» убедительно объясняются все характерные клинические и анамнестические особенности т.н. «ИГ».

Весьма убедительным аргументом против позиции «инфантильная гемангиома — сосудистая опухоль» является закономерная цикличность развития с обязательной инволюцией. Эта особенность эволюции «ИГ» противоречит определению понятия «опухоль», сформулированному Всемирной Организацией Здравоохранения, но легко объяснима с позиции «инфантильная гемангиома — сосудистая гиперплазия».

Варианты первых клинических проявлений сосудистой гиперплазии разнообразны. Очевидно, что выраженность гипоксии тканей плода и степень ее компенсации может быть различной. В наиболее типичных случаях к моменту рождения ситуация находится на границе компенсации (или субкомпенсации). Поэтому непосредственно при рождении сосудистые образования на коже не выявляются, что, однако, не исключает вероятность существования очага сосудистой гиперплазии в более глубоких тканях.

Факт рождения является мощнейшим гипоксическим стрессом для организма новорожденного, связанным с прекращением плацентарного кровотока и физиологически направленным на возбуждение дыхательного центра для перехода на легочное дыхание.

С нашей точки зрения, именно этот гипоксический стресс является провокацией для активизации процесса гиперплазии сосудов в тех тканях, которые находились в состоянии гипоксии на поздних сроках развития плода.

Вышесказанное позволяет связать в логическую цепь общеизвестные факты, которые считаются характерными для «ИГ»: отягощенный гинекологический и акушерский анамнез >>> рождение ребенка без малых «сосудистых меток» на коже >>> развитие сосудистой гиперплазии с преимущественной локализацией в области лица.

Несколько реже (по нашим данным — в 20-25% наблюдений) ребенок рождается с «малой сосудистой меткой» на коже (стадия начальных изменений), которая затем начинает интенсивно увеличиваться, превращаясь в классический вариант сосудистой гиперплазии со свойственной ей эволюцией от стадии активного роста к стадии инволюции.

В более редких случаях у ребенка уже при рождении выявляется сосудистое образование, которое в дальнейшем не увеличивается, а подвергается инволюции. Возможен также вариант, при котором к моменту рождения у новорожденного имеется участок тканей с выраженными признаками инволюции сосудистого образования.

В классификации ISSVA-1996 эти формы определены как Rapidly Involuting Congenital Hemangioma (RICH), однако очевидно, что это сосудистая гиперплазия, прошедшая стадию активного роста во внутриутробном периоде.

Таким образом, на сегодня очевидно, что «инфантильная гемангиома» и «врожденная гемангиома» — это одно и то же заболевание — сосудистая гиперплазия, воз-

нившая в различные временные периоды. Их разделение на разные группы, содержащееся в классификации ISSVA-1996, по сути — затаенный на 16 лет нонсенс, вызвавший большое число дискуссий и обусловивший подчас неадекватную тактику лечения пациентов.

Иммуногистохимические исследования указывают на присутствие на всех стадиях развития «ИГ» мультипотентных стволовых клеток, обеспечивающих в дальнейшем васкуло- и ангиогенез, а также — развитие жировой ткани.

Активность различных иммуногистохимических маркеров зависит от стадии развития «инфантильной гемангиомы», однако, в целом, они показывают, что рост «ИГ» является результатом пролиферации не только клеток эндотелия, но и всего комплекса тканей капиллярной стенки, с активизацией биологических механизмов поддержки ангиогенеза.

Общепризнано, что ближайшим фенотипическим и иммуногистохимическим аналогом «ИГ» является плацента, что и легло в основу «плацентарной теории возникновения гемангиом», согласно которой «ИГ» является результатом миграции клеток плаценты в ткани плода.

По этому поводу следует отметить, что именно плацента является биологической моделью сосудистой

гиперплазии: инициирующим фактором развития трофобласта и, позже, плаценты является гипоксия, обусловленная интенсивным делением клеток эмбриона (Пастеровский эффект). Поэтому сходство «ИГ» и плаценты обусловлено не миграцией клеток плаценты, а однотипностью происходящих процессов. Это еще одно доказательство того, что «инфантильная гемангиома» является сосудистой гиперплазией.

Таким образом, сосудистая гиперплазия является реактивным состоянием. Пусковым моментом развития сосудистой гиперплазии является гипоксия наиболее активно формирующихся тканей плода. Механизм развития сосудистой гиперплазии аналогичен развитию плаценты.

Изложенное нами мнение опирается не только на наш собственный опыт, но и на анализ результатов исследований, опубликованных в мировой научной литературе. По сути, наша позиция не противоречит результатам общеизвестных исследований, а, напротив, представляет собой их обобщение и новый взгляд на биологическую сущность т.н. «инфантильных гемангиом» и «врожденных гемангиом», которые являются не сосудистыми опухолями, а сосудистой гиперплазией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторина А.В., Поляев Ю.А., Шафранов В.В., Вельская Ю.И., Воздвиженский И.С. Гормональное лечение обширных и глубоких гемангиом у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2004. - Т. 3, №2. — С. 55-58
2. Буторина А.В., Шафранов В.В. Современное лечение гемангиом у детей // Лечащий врач. — 1999. — № 5. — С. 61-64.
3. Буторина, А.В. Выбор метода лечения гемангиом у детей : автореф. дис. канд. мед. наук / А.В. Буторина. Москва, 1998. - 75с.
4. Голованов В.Н., Клинико-морфологическая характеристика гемангиом и особенности их криотерапии дисс. канд.мед. наук, Красноярск, 2005 год
5. Детская хирургия: национальное руководство /под ред. Ю.Ф.Исакова, А.Ф.Дронова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1053с.
6. Казанова Н.И. Гемангиома полости носа и глотки (клиника, диагностика, лечение). Дисс.канд.мед.наук. Москва, 2008
7. Кожеевников Е.В., Маркина Н.В., Кожеевников В.А. и др. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей // Детская хирургия. — 2009. — № 6. — С. 31-34.
8. Лебкова Н.П., Кодрян А.А. О гистогенезе и механизме регрессии врожденных ангиом кожи у детей (электронно-микроскопическое исследование) // Архив патологии. 1977. №3. с.44-51.
9. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К. Подскладочная гемангиома как причина стеноза гортани у детей раннего возраста // Вестник оториноларингологии. 1997. № 6. С. 19 — 21.
10. Шафранов В.В., Буторина А.В. Лечение гемангиом у детей // Врач. — 1996. — № 9. — С. 17-18.
11. Шафранов В.В., Буторина А.В. Спонтанный регресс гемангиом у детей // Врач. 1997. — №4. — С.16-17.
12. Дьякова С.В., Шафранов В.В., Борхунова Е.Н. К вопросу о классификации врожденных новообразований и дисплазий периферической сосудистой сети у детей // Образование, наука и практика в стоматологии: Сб.тр. 4-й Всерос. науч.-практ. конф. — Спб., - 2007.-с.37-38.
13. Банин В.В., Шафранов В.В., Фомина Л.В., Фомин А.А. Ультрасонографическая характеристика развития истинных гемангиом и их лечение у детей // Детская хирургия, 1998.- № 4.- с.35-42.
14. Колесов А.А., Каспарова Н.Н., Воробьев Ю.И. Новообразования мягких тканей и костей лица у детей и подростков. М., «Медицина», 1989. 304с.
15. Косырева Т.М. Оптимизация специализированной медицинской помощи детям с гемангиомами челюстно-лицевой области. Автореф. дисс. ... к.м.н. — Самара, 2005.-23с.
16. Кулаков О.Б. Диагностика и лечение крупных и обширных гемангиом челюстно-лицевой области у детей. Автореф. дисс. к.м.н. — М., ММСИ, 1993.-24с.
17. Лобинцева Н.М. Тактические подходы к диагностике и лечению гемангиом кожи у детей. Дисс. ... к.м.н. — Ростов, РНИОИ, 1998.-172с.
18. Львов А.А. Патоморфологический и ультраструктурный анализ капиллярных и кавернозных форм гемангиом у детей: Дисс.

- к.м.н. – Новосибирск, НИИРППМ СО РАН, 1997.-144с.
19. *Надточий А.Г., Дьякова С.В., Кулаков О.Б., Элконин А.Б.* Традиционная эхография и доплерография в диагностике сосудистых новообразований челюстно-лицевой области у детей // *Стоматология*. 1994.-№3.-с.73-77.
 20. *Надточий А.Г., Дьякова С.В., Кулаков О.Б. и др.* Гемодинамика в сосудистых новообразованиях мягких тканей лица и шеи у детей: ангиографические и доплерографические сопоставления // *Визуализация в клинике*. 1994.-№4.-с.26-29.
 21. *Ферзали А.Н.* Диагностика и лечение ангиом лица, головы и носоглотки у детей. Дис. ... д.м.н.- М., РГМУ.-2002.-188с.
 22. *Фомина Л.В.* Клеточные взаимодействия в развитии сосудов человека. Автореф. дис. д.м.н.- М.-2002.-48с.
 23. *Гераськин А.В., Шафранов В.В.* Национальное руководство по детской хирургии. М.: ГЭОТАР Медиа,2009. С.1042-1080.
 24. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg*. Apr 1997;99(5):1301-8
 25. *Amir J, Metzker A, Krikler R, et al.* Strawberry hemangioma in preterm infants // *Pediatr Dermatol*. 1986. V.3. №4. p.331-332.
 26. *Ashcraft K.W.* Pediatric surgery / Ed. by K.W. Ashcraft, G.W. Holcomb, J.P. Murphy. — 4th ed. — Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS, 2005. — 1163 p.
 27. *Badi AN, Kerschner JE, North PE et al.* Histopathologic and immuno-phenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1187-1191.
 28. *Bauland CG, Smit JM, Bartelink LR et al.* Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2010; 30: 913-917.
 29. *Boon LM, Ballieux F, Vikkula M.* Pathogenesis of vascular anomalies. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 7 – 19
 30. *Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB.* Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution // *J Pediatr*. 1996. V.128. p.329–335.
 31. *Boscolo E, Bischoff J.* Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis*. 2009;12(2):197-207.
 32. *Boye E, Yu Y, Paranya G et al.* Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. / *Clin Invest* 2001; 107: 745-752.
 33. *Branding-Bennett HA, Metry DW, Baselga E et al.* Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1632-1637.
 34. *Bruckner A.L., Frieden I.J* Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:671-82
 35. *Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB.* Infantile hemangiomas and other vascular tumors. In: *Textbook of Pediatric Dermatology* (Harper J, Oranje A, Prose N), 2nd edition, Vol. 2. Oxford: Blackwell Publishing, 2006, p. 1175 – 200.
 36. *Bruckner AL, Frieden IJ.* Hemangiomas of infancy // *J Am Acad Dermatol*. 2003. V.48. p.477–93.
 37. *Ceisler EJ, Santos L, Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(1):1-9.
 38. *Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC.* Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat Res Biol* 2007; 5: 237-243.
 39. *Chen G., Wang F.-Q., Jia J., Sun Z.-J., Zhao Y.-F.* M2-polarized macrophages in infantile hemangioma: correlation with promoted angiogenesis // *ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies*. Malmo, Sweden, June 16-19. P. 51.
 40. *Chiller KG, Passaro D, Fieden IJ.* Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-1576.
 41. *Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A et al.* Hepatic hemangioma, subtype classification, and development of a clinical practice algorithm and registry. / *Pediatr Surg* 2007; 42: 62-67.
 42. *Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK.* Infantile Hemangioma: Clinical Assessment of the Involuting Phase and Implications for Management. *Plast Reconstr Surg*. 2012 May 9. [Epub ahead of print] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575857>)
 43. *D'Angelo G, Lee H, Weiner RL* cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. / *Cell Biochem* 1997; 67: 353-366.
 44. *Dickinson P., Christou E.* A prospective study of Infantile Hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):663-669.
 45. *Drolet B.A., Esterly N.B. Frieden I.J.* Hemangiomas of Infancy// *New Engl J Med*. 1999. V.341, p.173-80.
 46. *Drolet BA, Dohil M, Golomb MR et al.* Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association. *Pediatrics* 2006; 117: 959-964.
 47. *Drolet BA, Frieden IJ.* Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010; 146: 1295-1299.
 48. *Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ.* Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. / *Pediatr* 2008; 153: 712-715.
 49. *Dubois J, Milot J, Jaeger BI et al.* Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? / *Am Acad Dermatol* 2006; 55: 614-619.
 50. *Eivaz B, Ardelean M, Bäumler W, Berlien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA.* Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *EurArchOtorhinolaryngol*. 2009 Feb;266(2):187-97.
 51. *Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande P.* Management of alarming hemangiomas in infancy : a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85: 491-498.
 52. *Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E et al.* Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have «true» hemangiomas. / *Pediatr* 1997; 130: 631-640.
 53. *Enjolras O., Mulliken J.B.* Vascular Tumors and Vascular Malformations: new issues // *Adv Dermatol*. 1997. 13. P.375-423.
 54. *Enjolras O., Soupre V., Picard A.* Classification des anomalies vasculaires superficielles // *Presse Med*. 2010. V.39. p.457-464.
 55. *Enjolras O., Wassef M., Chapot R.* A Color Atlas of Vascular tumors and vascular malformations. New York: Cambridge University Press, 2007. C.3-11.
 56. *Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB.* Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification // *J Pediatr Surg*. 1983.

- V.18. №6. P.894-900.
57. *Fishman S.J., Mulliken J.B.* Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // *Pediatr Surg.* 1993. V.40. p.1177–1200.
 58. *Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB.* Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol.* Oct 1997;37(4):631-7
 59. *Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA et al.* Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 383–406.
 60. *Frieden IJ, Reese V, Cohen D.* PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307-311.
 61. *Froehlich P, Seid AB, Morgon A.* Contrasting strategic approaches to the management of subglottic hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;36(2):137-146.
 62. *Giatromanolaki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A et al.* The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas. *Pathology* 2005; 37: 149-151.
 63. *Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D.* PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884-888.
 64. *Goh S.G.N., Calonje E.* Cutaneous vascular tumors: an update. *Histopathology.* 2008. V.52. p.661-73.
 65. *Goldberg NS, Rosanova MA.* Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin.*1992;10(4):653-661
 66. *Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D.* Haemangiomas and vascular malformations / *Pediatric ENT.* Springer, 2008. 517p.
 67. *Greco M.F., Frieden I.J., Drolet B.A., Cordisco M.R.* A prospective study of Infantile Hemangioma in Twins // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmo, Sweden, June 16-19. P. 31.
 68. *Green A.K.* Vascular Anomalies: Terminology and Classification//
 69. *Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J.* Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* Mar 18 2010;362(11):1005-13
 70. *Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB.* Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jan;113(1):53-60.
 71. *Greene AK.* Vascular Anomalies: current overview of the field. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 1 – 5.
 72. *Haggstrom A.N, Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., Lucky A.W., Mancini A.J., Metry D.W., Newell B., Nopper A.J., Frieden I.J.* Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics // *J Pediatr.* 2007. V.150. №3. P.291-294.
 73. *Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882-887.
 74. *Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al.* Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698–703.
 75. *Haik BG, Karcioglu ZA, Gordon RA, et al.* Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *SurvOphthalmol.* 1994;38(5):399-426.
 76. *Hardy K, Wong A, Shawber C.J., Kitajewski A., Kitajewski J.K.* Notch3 modulates cellular differentiation of hemangioma stem cells: A potential regulator of hemangioma stem cell fate // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmo, Sweden, June 16-19. P. 50.
 77. *Hasan Q, Tan ST, Gush J et al.* Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105: 117-120.
 78. *Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW et al.* Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *Am j Neuroradiol.* 2010; 31: 1980-1986.
 79. *Holland K.E., Drolet B.A.* Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1069–83.
 80. *Holmahl K.* Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants // *Acta Paediatr.* 1955. V.44. p.370-379.
 81. *Hoomweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM.* Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2455-2458.
 82. *Iaccarino G, Ciccarelli M, Soriento D et al.* Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res* 2005; 97: 1182-1189.
 83. *Iiinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ.* Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. / *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010. doi:10.1016/j.bjps.2010.08.039. [Epub ahead of print].
 84. *Iiinteang T, Tan ST, Brasch H, Day DJ.* Primitive mesodermal cells with a neural crest stem cell phenotype predominate proliferating infantile haemangioma. / *Clin Pathol* 2010; 63: 771-776.
 85. *Jacobs AH, Walton RG.* The incidence of birthmarks in the neonate // *Pediatrics.* 1976. V.58. №2. P.218-222.
 86. *Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR.* Recent progress in studies of infantile hemangioma. / *Dermatol* 2010; 37: 283-298.
 87. *Jinnin M, Medici D, Park E et al.* Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008; 14: 1236-1246.
 88. *Katherine Puttgen, Jeremy Schneider, Shetarra Walker, Bernard Cohen and Nancy Bauman* Cardiovascular and Blood Glucose Parameters in Infants initiated on Propranolol for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 19 ISSVA Workshop on vascular anomalies
 89. *Khan ZA, Boscolo E, Picard A et al.* Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. / *Clin Invest* 2008; 118: 2592-2599.
 90. *Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS et al.* Hypoxia-induced mediators of stem progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007; 27: 2664-2670.
 91. *L. Weibel.* Vascular anomalies in children. *Vasa* 2011; 40: 439 – 447
 92. *Liautü-Labruze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taneb A.* Propranolol for severe hemangiomas of

- infancy // *N Engl J Med.* 2008. V.358 (24). p.2649–51.
93. *Lüautü-Labruze C, Dumas de la Roque E, Taneb A.* More on propranolol for hemangiomas of infancy (author reply) // *N Engl J Med.* 2008. V.359. p.2846-57.
 94. *Lüautü-Labruze C, Prey S, Ezzedine K.* Infantile hemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural anomalies // *ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies.* Malmo, Sweden, June 16-19. Basic course: Classification and Treatment of Vascular Anomalies. P. 1 – 9.
 95. *Mansuet-Lupo A, Sauvaget E, Borsik M, Faucon B, Salvan D, Bisdorff-Bresson A, Wassef M.* WT1 expression in the endothelial cells of vascular anomalies: A marker of vessel type and not of the tumor / malformation nature of the lesion? With special expression in IH and placenta // *ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies.* Malmo, Sweden, June 16-19. P. 53.
 96. *Margileth AM, Museles M.* Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965; 194: 523–526.
 97. *Metry DW, Haggstrom AN, Barkovich AJ, Frieden IJ.* The many faces of PHACE syndrome. / *Pediatr* 2001; 139: 117-123.
 98. *Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al.* A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 975-986.
 99. *Metry DW, Hawrot A, Altman C et al.* Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 591-596.
 100. *Mulliken JB, Enjolras O.* Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. / *Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875-882.
 101. *Mulliken JB, Glowacki J.* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plast Reconstr Surg.* 1982. V.69. №3. P.412-422.
 102. *North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mrak R.E., Nicholas R., Kincannon J., Suen J.Y., Mihm M.C.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta // *Arch Dermatol.* 2001. V.137. p.559-70.
 103. *North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr.* GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas // *Hum Pathol.* 2000. V.31. p.11–22.
 104. *Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F.* Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a «beard» distribution. / *Pediatr* 1997; 131: 643-646.
 105. *Picard A, Soupre V, Diner PA et al.* Chirurgie precoce des hemangiomes immatures a Faide d'un dissecteur ultrasons. Etude a propos de 81 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; 103: 10-21.
 106. *Picard A, Boscolo E, Khan Z.A., Barch T.C., Mulliken J.B., Vazquez M.P., Bischoff J.* IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatr Res.* 2008. V.63. №3: p.263–267.
 107. *Powell TG, West CR, Pharoah PO, et al.* Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // *Br J Dermatol.* 1987. V.116. № 5. P.635-641.
 108. *Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J.* Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5: 189-195.
 109. *Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF.* Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1-19.
 110. *Shyu KG, Liou JY, Wang BW et al.* Carvedilol prevents cardiac hypertrophy overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. / *Biomed Sci* 2005; 12: 409-420.
 111. *Sie KC, Tampakopoulou DA.* Hemangiomas and vascular malformations of the airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(1):209-220.
 112. *Smolinski K.N., Yan A.C.,* Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clin Pediatr.* 2005;44:747-766.
 113. *Sommers Smith SK, Smith DM.* Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304.
 114. *Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Leaute-Labreze C.* SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214: 40-45.
 115. *Sundine MJ, Wirth GA.* Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr* 2007; 46: 206-221.
 116. *Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakevich H.P.W., Rogers R.A., Folkman J., Ezekowitz R.A.* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood // *J Clin Invest.* 1994. V.93. p.2357-64.
 117. *Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ.* Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101: 446-452.
 118. *Tucci F.M., De Vincentis G.C., Sitzia E., Giuzio L., Trozzi M., Bottero S.* Head and neck vascular anomalies in children // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2009. V.73. №1. P.71–76.
 119. *Walter JW, North PE, Waner M et al.* Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangiomas. *Genes Chromosomes. Cancer* 2002; 33: 295-303.
 120. *Waner M, North PA, Scherer KA et al.* The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-875.
 121. *Warren SM* The subunit approach to nasal tip hemangioas. *PlastReconstrSurg;* 2002; 109;25-30
 122. *Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G.* Tumeurs et malformations vasculaires. Classification anatomopathologique et imagerie // *Ann Chir Plast Esthet.* 2006. V.51. p.263-81.
 123. *Wendling P.* Hemangioma risk tied to birth weight // *Skin & Allergy News (digital edition).* 2008. V.39. № 9.
 124. *Yu Y, Flint AF, Mulliken JB et al.* Endothelial progenitor cells in infantile hemangiomas. *Blood* 2004; 103: 1373-1375.
 125. *Yu Y, Fuhr J, Boye E et al.* Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells* 2006; 24: 1605-1612.
 126. *Zhang L., Lin X., Wand W., Zhuang X., Dong J., Qi Z., Hu Q.* Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // *Plast Reconstr Surg.* 2005. V.116. p.200-204.

Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области

Д.м.н., проф. В.В. РОГИНСКИЙ

Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Л.О. КУЗЬМЕНКОВА

м.н.с. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

К.м.н. О.П. БЛИЗНЮКОВ

Зав. отделом патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» (РНЦРР)

Д.м.н., проф. А.Г. НАДТОЧИЙ

Зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н. Н.П. КОТЛУКОВА

Профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ

К.м.н. Ф.Н. МУСТАФИНА

С.н.с. отделения функциональной диагностики ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Э.А. РЕПИНА

Асп. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Е.А. АБРАМОВА

М.н.с. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

В статье приведены результаты анализа 120 наблюдений над детьми с гиперплазиями кровеносных сосудов (т.н. «детскими» и врожденными «гемангиомами») в челюстно-лицевой области за 2010-2011г.г. Описана клиническая картина, проанализированы данные морфологических исследований, компьютерной капилляроскопии, ультразвуковых исследований очагов сосудистой гиперплазии. Рассмотрены механизмы и исходы инволюции. Сделаны предположения относительно сущности congenital hemangioma (RICH и NICH).

Ключевые слова: сосудистая гиперплазия, детская гемангиома, инфантильная гемангиома, врожденная быстро инволютирующая и неинволютирующая гемангиома, клиника, диагностика, морфология, классификация, инволюция, ультразвуковое исследование, компьютерная капилляроскопия.

ИГ - инфантильная гемангиома, *ВГ* – врожденная гемангиома, *СГ* – сосудистая гиперплазия

Актуальность и статистика

Диагностика заболевания, особенно дифференциальная диагностика внутри группы сосудистых поражений (гиперплазии, мальформации, опухоли) часто сложны. В то же время правильный диагноз предопределяет реальный прогноз и составление адекватного плана наблюдения и лечения для каждого пациента. В специальной литературе эти вопросы крайне запутаны и тема постоянно обсуждается (30, 31, 45, 46).

Сосудистые поражения являются наиболее частыми врожденными и неонатальными нарушениями и выявляются с частотой 1:100-1:500-1:1200 новорожденных (9, 10, 11, 13, 20, 21, 22, 37, 38, 44, 45). У недоношенных детей с массой тела до 1000 г. эта частота возрастает до 20-22% (14, 21, 23, 39). Таким образом, речь идет о социально значимой проблеме. Пациенты с сосудистыми поражениями лица находятся в сфере интересов педиатров, челюстно-лицевых хирургов, детских и пластических хи-

рургов, дерматологов, онкологов. Проблема диагностики и лечения детей с сосудистой патологией актуальна во всем мире, поскольку до сих пор остаются открытыми некоторые вопросы классификации, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения этих заболеваний.

Разнообразие клинических проявлений сосудистых образований обусловило появление большого количества используемых для их описания терминов и классификаций. Наиболее часто встречаются такие определения как гемангиома – детская и врожденная (отождествляемые с истинной сосудистой опухолью), сосудистая мальформация, ангиодисплазии, сосудистые аномалии. При этом в каждой из этих групп нередко рассматриваются различные по биологическим характеристикам поражения (8).

Согласно классификации ISSVA (1996), все сосудистые аномалии делятся на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. Т.н. инфантильные гемангиомы и врожденные гемангиомы согласно этой классификации относятся к группе опухолей.

Следующим этапом в понимании и определении сущности сосудистых поражений явились работы группы исследователей (Рогинский В.В. с соавт. (2010; 2011) (10, 11); Надточий А.Г. с соавт. (2011) (9), которые выделили в группе сосудистых поражений нозологическую форму «гиперплазия». Эта форма заболевания, которая наблюдается только у детей, является самой многочисленной по сравнению с мальформациями и опухолями. Высказано мнение, что т.н. детские и врожденные гемангиомы есть гиперплазии кровеносных сосудов.

С этим новым взглядом на сущность сосудистых поражений еще недостаточно знакома врачебная общественность и врачебная тактика продолжает, к сожалению, базироваться на теоретических предпосылках многолетней давности.

Материалы и методы исследования

В период 2010-2011 гг. выборочно обследовано 120 детей с диагнозом сосудистая гиперплазия. Из них 95 детей (79%) женского пола и 25 – мужского (21%), т.е. 4:1, что согласуется с мировой статистикой.

Критерии включения:

- наличие врожденного сосудистого образования или возникшего сразу после рождения 1-4 нед.
- локализация на лице
- фокальное или системное поражение
- очаги поражения в составе РНАСЕ синдрома резидуальные проявления сосудистых поражений
- очаги поражения на разных стадиях развития и инволюции.

Критерии исключения:

- сосудистые образования с гемодинамическими расстройствами (мальформации)
- верифицированные сосудистые опухоли.

Для исследования использовались методы: **клинические** (анамнез, жалобы, физикальные методы), **лучевая диагностика** (УЗИ, КТ с контрастированием, МРТ), **морфологические** (гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование), **компьютерная капилляроскопия**.

В большинстве случаев сосудистая гиперплазия диагностируется при **клиническом** осмотре ребенка после тщательного выяснения анамнеза о развитии патологического образования и протекании беременности.

УЗИ проводилось всем пациентам на этапе первичной диагностики для дифференциального диагноза сосудистого образования, уточнения объема и глубины поражения и определения гемодинамических особенностей сосудистой гиперплазии.

КТ с контрастированием (5 наблюдений) использовалось в тех случаях, когда предстояла операция, для определения топографии сосудистого образования.

Морфологические исследования выполнены в 30 наблюдениях. При гистологическом исследовании производилось окрашивание гематоксилин-эозином, который окрашивает ядра эндотелиальных клеток.

Выполнено 20 **иммуногистохимических** исследований. При иммуногистохимических исследованиях в клетках патологического образования обнаружена реакция на CD – 34, которое обнаруживается в эндотелиальных клетках всех сосудистых образований. Белок Ki-67-использовался для оценки пролиферативной активности эндотелиальных клеток сосудистой гиперплазии. Специ-

фический для сосудистых гиперплазий маркер GLUT-1 (белок транспортера глюкозы) присутствует только в эндотелии сосудистых гиперплазий и отсутствует в сосудистом эндотелии нормальных и опухолевых сосудов.

Компьютерная капилляроскопия. Получены изображения функциональной анатомии микроциркуляторного русла у детей в норме и с неопухолевыми образованиями из кровеносных сосудов – гиперплазии, с использованием прибора с высоким разрешением 1,0 мкм и увеличением 200-400 крат. Это исследование предназначено для описания специальных взаимосвязей между различными компонентами, формирующими микроциркуляторную систему. Использовалось устройство визуализации (датчик) в отраженном свете с электронно-оптическим программным контрастированием, увеличением и визуализацией объектов. Были получены изображения у 82 детей с гиперплазиями кровеносных сосудов различных областей (голова, лицо, шея, туловище, конечности) и у 10 детей в норме. Изображения были выполнены и обработаны при помощи специализированной программы «Капилляроскоп». Метод позволяет визуализировать анатомию капилляров и оценить гемодинамические параметры в них в режиме реального времени.

Цель исследования: разработать клинко-морфологические характеристики и диагностические критерии сосудистой гиперплазии челюстно-лицевой области на разных стадиях ее развития для повышения эффективности диагностики.

Результаты. В исследовании проанализированы наблюдения над пациентами с различными формами сосудистой гиперплазии на разных стадиях в челюстно-лицевой области. **Сосудистая гиперплазия** – это реактивный опухолеподобный рост ткани, в основе которого лежит пролиферация клеток эндотелия капилляров, **инволютирующий** на определенном этапе.

Сосудистые гиперплазии были определены как одиночные в 54 наблюдениях (45%) (рис. 1) и множественные в 66 наблюдениях (55%) (рис. 2). Т.о. большая часть сосудистых гиперплазий проявляется множественностью поражений. В челюстно-лицевой области сосудистая гиперплазия может быть локализована только в одном секторе или в нескольких секторах, но все это краевые или периферические отделы т.н. эмбриональных бугров.

Клинические проявления сосудистой гиперплазии разделяются на 5 стадий (рис.3) (9).

Первые проявления сосудистой гиперплазии можно наблюдать исключительно в младенческом периоде, сразу после рождения или в первую неделю или в первый месяц жизни ребенка. Появляется покраснение участка кожи или слизистой оболочки полости рта. Через несколько дней этот участок приобретает ярко красные и багровые тона - это явные признаки стадии активного роста клеток эндотелия сосудов.

С этого момента начинается активный рост патологического образования по площади и объему. Стадия активного роста протекает по-разному. У одних образование за малый период времени (от 1 до 2 мес) достигало обширных размеров по площади и объему, которые охватывали полностью подбородочную область вместе с нижней губой, щечную и околоушную область, а также правую или левую половину лица, шеи и затылочной области. У других образование достигало незначительных размеров за 5-6 мес и на этом



Рис. 1. Пациент О. Возраст: 3 мес. Диагноз: одиночная сосудистая гиперплазия в области нижней губы



Рис. 2. Пациент М. Возраст: 4 мес. Диагноз: множественная сосудистая гиперплазия в области нижней губы, подбородочной и околоушной области



Рис. 3. Последовательность стадий развития сосудистой гиперплазии (а, б, в, г, д). Пациент получал медикаментозное лечение (пропранолол), поэтому стадии инволюции протекали достаточно быстро для данного типа поражения

его рост прекращался. Активная стадия заканчивалась к 5–14 мес, в зависимости от времени образования, площади и объема поражения. Размеры образований были различными – от маленькой точки до обширных по площади и объемных образований, охватывающих лицо, часть туловища и конечности. Прослеживалась закономерность: чем меньше патологическое образование, тем раньше наступает инволюция.

На стадии начала инволюции клинически отмечается остановка роста очага поражения. Появлялось побледнение в отдельных участках сосудистой гиперплазии. При обширных поражениях видно, что образование приобретает бледные оттенки в том месте, где первоначально возникло. Инволюция всегда начиналась в центральных участках, в то время как по периферии очага поражения сохранялся венчик ярко красного окрашивания.

Постепенно сосудистая гиперплазия приобретает светлые тона, уменьшается по площади и объему (стадия выраженной инволюции). Процесс инволюции может занимать от 2-х до 5–7 лет, но, обычно, заканчивается к двум годам (рис. 3).

В тех случаях, когда пациент находится на медикаментозном лечении – процесс инволюции значительно ускоряется.

Патологические образования возникали у одного и того же больного в различных частях тела в различное время. Инволютировали также в различных местах в различное время.

Часть сосудистых гиперплазий развивается еще внутриутробно. В наших наблюдениях это выявлено в 54 случаях (45%). Очередность стадии развития гиперплазии в таких случаях оценивалась с учетом того, что после рождения гиперплазия завершает свое развитие, проходя остальные стадии. Таким образом, ребенок может родиться с сосудистой гиперплазией в активной стадии или стадии инволюции с остатками фиброзно-жирового компонента и незначительным количеством сосудистой составляющей. У одного и того же ребенка наблюдались очаги поражения на разных стадиях.

Сосудистая гиперплазия выявлялась как изолированная, так и в составе синдромов. В наших наблюдениях у 11 пациентов (9%) диагностирован PHACES синдром.

В процессе инволюции происходило полное исчезновение патологического образования или исчезал сосудистый компонент и происходило фиброзно-жировое замещение тканей гиперплазии (рис. 4).

Сосудистые гиперплазии по глубине распространения в тканях подразделялись на 3 типа:

- 1 тип – поражены только покровные ткани (кожа или слизистая оболочка) – 31 пациент (26%) (рис. 1)
- 2 тип – поражены глубокие ткани (подкожная клетчатка, околоушные железы) – 8 пациентов (7 %) (рис. 4).
- 3 тип – смешанный. Поражены покровные и глубокие ткани – 80 пациентов (67%) (рис. 2,5).

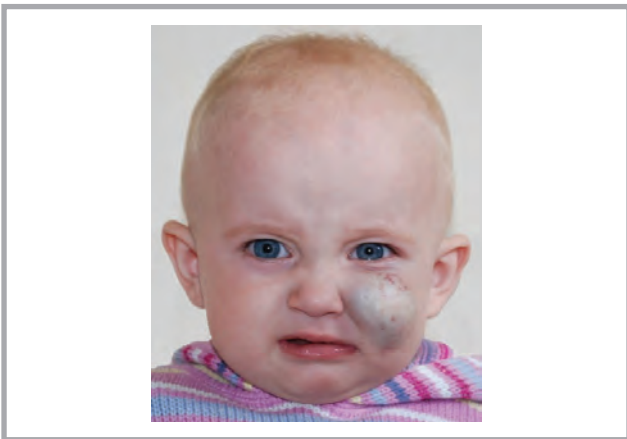


Рис. 4. Пациент А. Возраст 8 мес. Диагноз: одиночная СГ в щёчной области (поражены глубокие ткани). Стадия выраженной инволюции



Рис. 5. Пациент С. Возраст 6 мес. Диагноз: множественная СГ нижней губы, подбородка, околоушной области и области шеи (изъязвление в области нижней губы и подбородка)



Рис. 6. Пациент М. Возраст 6 мес. Диагноз: одиночная СГ в левой щёчной области (следы механической травмы левой щёчной области, после которой возникло кровотечение)

Необходимо отметить, что обширные сосудистые гиперплазии в области лица могут распространяться или сдавливать жизненно важные органы, что представляет опасность для жизни ребенка:

- 1) Сосудистая гиперплазия в области голосовых связок и носа может сопровождаться обструкцией дыхательных путей. Отмечено в 10 наблюдениях (8%).
- 2) Сосудистые гиперплазии в пароорбитальной области, в орбите могут сопровождаться сдавлением тканей содержимого орбиты и деформацией последней. Отмечено в 3 наблюдениях (2,5%).
- 3) Сосудистая гиперплазия в полости рта, крыло-челюстного и глоточного пространства сопровождалась обструкцией ротовой полости или пищеварительного тракта – 2 пациента (1,6 %).
- 4) Сосудистая гиперплазия в области околоушной слюнной железы, наружного слухового прохода сопровождалась обструкцией слухового канала – 5 пациентов (4%).

Особенно тяжелые деформации возникают при локализации гиперплазии в области орбиты. В дальнейшем они проявляются асимметриями лица, экзофтальмом. Из этого напрашивается вывод относительно сроков лечения и уместности или неуместности тактики наблюдения.

На УЗИ выявлено, что типичными для сосудистых гиперплазий эхографическими признаками являлись наличие большого количества расширенных сосудов с пульсирующим кровотоком различного скоростного диапазона - от низкоскоростного (до 4–7 см/с) (рис. 7) до высокоскоростного (более 20 см/с) (рис. 8). При этом, расширенные сосуды выявляются не только в массиве сосудистой гиперплазии, но и в подлежащих тканях.

При гистологическом исследовании ткань образования имеет дольчатое строение. Дольки построены из капилляров с узким просветом, заполненным «сочным» эпителием. На стадии активного роста эндотелиальные клетки преобладают. Следовательно, основную массу гиперплазии составляет сосудистый компонент – капилляры, выстланные пролиферирующим эпителием (рис. 9).

Клетки эндотелия гиперплазированы, «сочные» с эозинофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Выявляются многочисленные митозы в клетках эндотелия (от 4 до 10 фигур митоза в различных полях зрения при увеличении $\times 400$). Патологические митозы не выявляются. Ткани патологического очага инфильтрируют подкожную жировую клетчатку и подлежащие скелетные мышцы, разрушают ее волокна.

На стадиях инволюции ткань сосудистой гиперплазии утрачивает дольчатое строение. Число окрашенных эндотелиальных клеток значительно меньше, что свидетельствует об уменьшении сосудистого компонента.

Ткань сосудистой гиперплазии утрачивает дольчатое строение. Число окрашенных эндотелиальных клеток значительно снижалось, характеризуя уменьшение сосудистого компонента (рис. 10).

Количество капилляров уменьшается, как и количество в них эндотелиальных клеток. Обширные поля фиброзной и жировой ткани (коллагеновая строма и фибробласты), замещающая капилляры и эта ткань на стадии выраженной инволюции преобладает.

Питающая очаг гиперплазии артериола облитерирована. Капилляры выстланы атрофичным эндотелием. Клетки последнего уплощены «распластаны» на отчетливо видной базальной мембране.

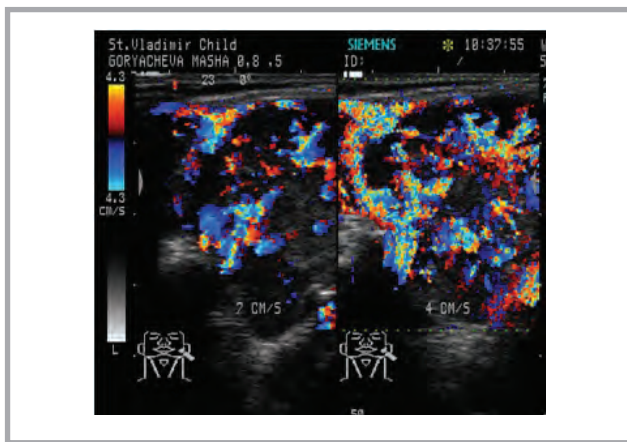


Рис. 7. Эхограмма с цветовым картированием кровотока. Режим регистрации низкоскоростного кровотока. Визуализируются множество активно функционирующих сосудов с низкоскоростным кровотоком (до 4–7 см/с)

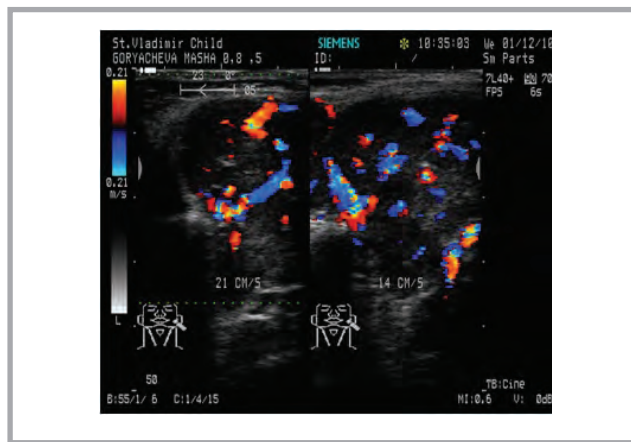


Рис. 8. Эхограмма с цветовым картированием кровотока. Визуализируется сеть активно функционирующих сосудов с высокоскоростным кровотоком (более 20 см/с). Сосуды с низкоскоростным кровотоком не визуализируются

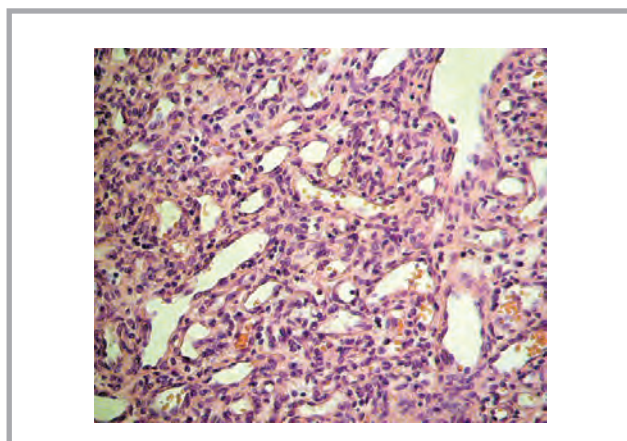


Рис. 9. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии активного роста. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x 200

Цитоплазма клетки эндотелия скудная, бледная, ядра овальные, гиперхромные. Митозы и ядрышки не определяются. Просвет капилляров расширен, в просвете эритроциты.

В резидуальной стадии интерстициальные клетки состоят из фибробластов и стромы, которая занимает большую часть очага гиперплазии. Последняя представлена волокнами коллагена и ретикулина, которые окружают интерстициальные фибробласты (рис. 11)

Обнаружена реакция на CD-34. Т.о. это явилось подтверждением, что данное образование имеет сосудистый характер. На стадии пролиферации Ki-67 коэффициент мечения в ядрах эндотелиальных клеток высокий и составил в наших наблюдениях 15–20 %. На стадии инволюции – низкий и составлял менее 5 %. Выявлено, что на стадии пролиферации GLUT-1 больше, чем на стадии инволюции. Таким образом, количество GLUT-1 уменьшается постепенно на стадиях инволюции процесса. В резидуальной стадии GLUT-1 может быть в минимальном количестве или вообще отсутствовать, что также возможно служило аргументом для тех, кто подразделяет т.н. врожденную гемангиому на инволютирующую и неинволютирующую.

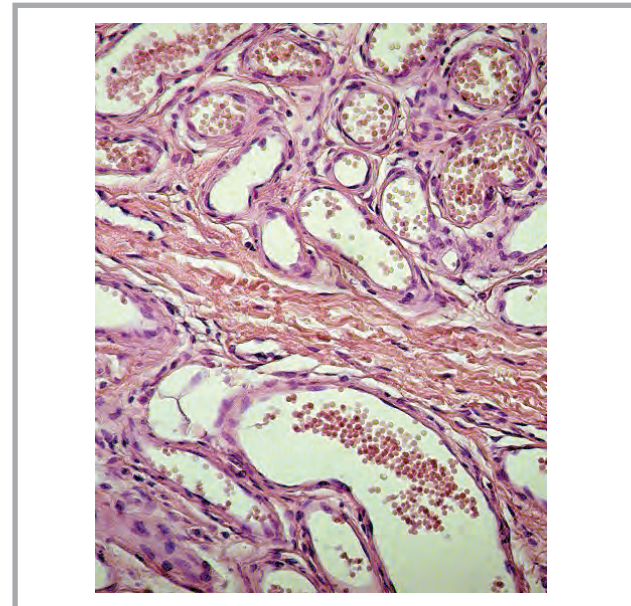


Рис. 10. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии инволюции. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x 400

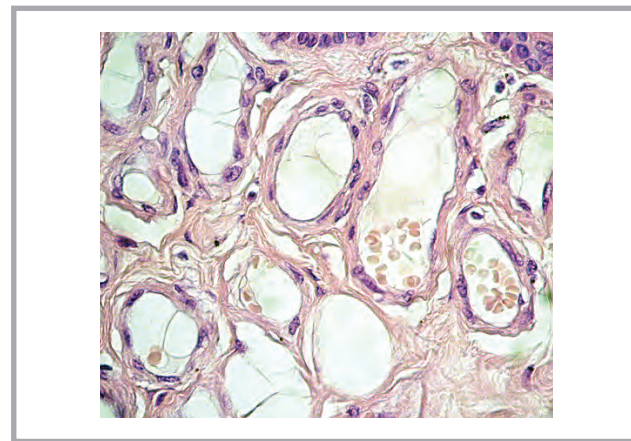


Рис. 11. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии резидуальных проявлений. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x 400

Компьютерная капилляроскопия

На стадии начальных проявлений СГ выявляется преобладание артериоло-венулярных сообщений, при малом количестве капилляров (рис. 12).

На стадии активного роста выявляется разрушение капиллярной сети, массивные кровоизлияния (рис. 13).

Стадия начала инволюции характеризуется снижением плотности капиллярной сети, большим количеством бессосудистых зон, единичными разрушенными сосудами с агрегацией эритроцитов (рис. 14).

На стадии выраженной инволюции. Капилляры практически отсутствуют, множество бессосудистых зон (рис. 15).

Стадия резидуальных проявлений характеризуется венозным застоем и расширением собирающей венулы (рис. 16).

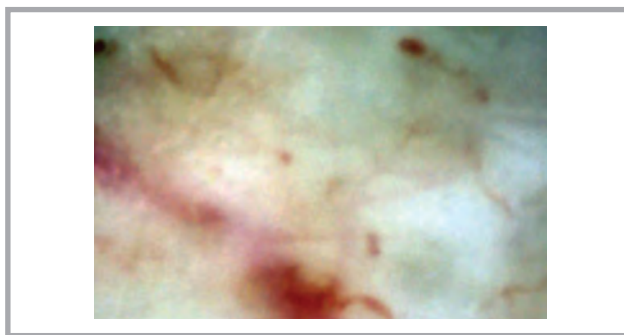


Рис. 14. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии начальных проявлений сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

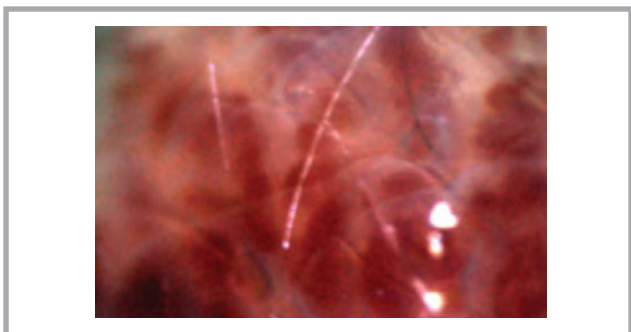


Рис. 12. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии начальных проявлений сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

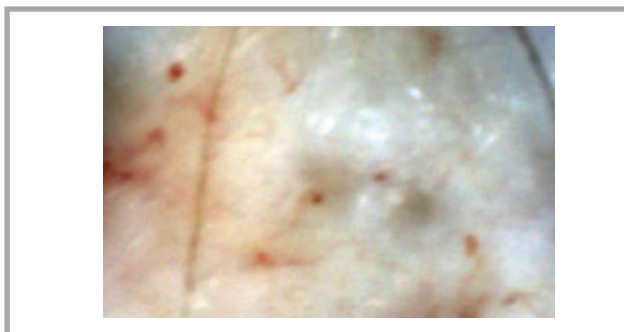


Рис. 15. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии выраженной инволюции сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

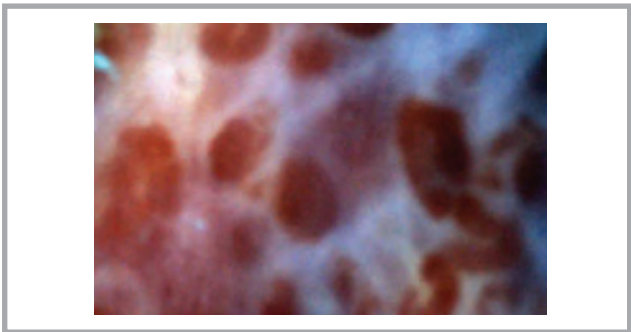


Рис. 13. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии активного роста сосудистой гиперплазии, увеличение x 200



Рис. 16. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии активного роста сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

Обсуждение

История развития учения о т.н. «гемангиомах» претерпела ряд этапов. Первая систематизация «гемангиом» сделана Вирховым, который подразделил их по макроскопическому строению на простые (simplex), кавернозные (cavernosus) и ветвистые (racemosus), явилась базовой для последующих классификаций, которые учитывали анатомические особенности сосудистого поражения, глубину его распространения, микроскопическую картину преобладающих сосудов, сочетание различных гистологических типов опухолевых клеток. Эти классификации (С.Д. Терновского (1959) (12), Н.И. Кондрашина (1963) (6), Ю.Ф. Исакова и Ю.А. Тихонова (1974) (5)), однако, не отража-

ли биологической сущности сосудистых поражений, что часто влекло за собой неадекватную тактику лечения.

Прорыв в понимании биологической сущности «гемангиом» был осуществлен в основополагающих исследованиях Mulliken и Glowacki, опубликованных в 1982 г. Авторы доказали, что в биологическом отношении «гемангиомы» неоднородны. У части «гемангиом» клетки эндотелия обладают выраженной пролиферативной активностью и по этому признаку их отнесли к опухолям, а у другой части «гемангиом» пролиферативная активность эндотелия отсутствует и по этому признаку эту группу «гемангиом» отнесли к пороку развития (мальформации). Эта классификация легла в основу новой биологической классификации сосудистых поражений,

принятой в 1996 г. на 11 Римском симпозиуме Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA) (20). Все сосудистые поражения (аномалии по терминологии ISSVA) делятся на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. Эта классификация нашла всеобщее признание и используется в МКБ-10.

Сосудистые поражения в 60–80 % наблюдений выявляются в челюстно-лицевой области (10, 14, 19, 22, 23, 24, 26, 27). Это объяснялось (Virchow) с позиции т.н. «фиссуральной теории» возникновения гемангиом. Сложность формообразования тканей в данной области определяется большим количеством эмбриональных бугров и, соответственно, фиссур. У 25–30% пациентов с «гемангиомами» лица отмечаются сосудистые поражения в других областях тела. У 80% пациентов имеются множественные поражения в области лица и шеи. Соотношение детей мужского и женского пола 1:3,1:4 (10, 11, 16, 20–23, 24–27).

Значительная часть сосудистых поражений подвергается (до 70–90%) самопроизвольной инволюции (1, 7, 10, 22, 23). Этот тип сосудистых поражений определяется понятием «инфантильных гемангиом» (infantile hemangiomas). Для этого типа поражения характерен интенсивный рост с 1–2 недели жизни ребенка до 4–5 мес. Аналогичную склонность к самопроизвольной инволюции имеют также т.н. «врожденные быстро инволютирующие гемангиомы» (RICH). Т.е. эта нозологическая форма появляется во внутриутробном периоде и к моменту рождения ребенка достигает стадии инволюции. Т.о., по сути т.н. ИГ и RICH имеют одинаковые закономерности развития, различаясь лишь во времени возникновения. Естественно возникал вопрос, являются ли эти образования, для которых характерна инволюция, опухолью? Какова врачебная тактика по отношению к ним?

Пристальный интерес к этим образованиям во всем мире обусловил активное изучение патоморфологии «гемангиом». Использование в исследованиях иммуногистохимических методов позволило изучить метаболические процессы в очагах поражения на тканевом уровне. Было выявлено, что для т.н. «инфантильной гемангиомы» в фазе быстрого роста характерно увеличение метаболизма в клетках эндотелия (экспрессия белка – транспортера глюкозы GLUT-1), нарастание фактора роста эндотелия (VEGF) и фактора роста фибробластов базальной мембраны (bFGF), активизация пролиферации клеток эндотелия (экспрессия маркеров PCNA и LYVE-1/CD31) (9, 11, 21, 36, 37).

В 2010 году впервые в мировой практике сосудистая гиперплазия как нозология выделена группой исследователей (Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С. и др).

Главное, что было достигнуто – это понимание, что так называемые «детские гемангиомы» и «врожденные гемангиомы» не являются опухолями, а представляют собой реактивные развивающиеся, а затем инволютирующие процессы – гиперплазии. Предположительно их возникновение связано с гипоксией тканей плода.

Гиперплазии кровеносных сосудов значительно чаще встречаются у недоношенных детей с массой тела менее 1000 граммов (14, 21, 38). Недоношенность – это, как правило, стремление организма избавиться от плода или из-за проблем в организме матери, или из-за проблем в организме ребенка, или из-за проблем, возникших между матерью и ребенком. И в каждом из этих

случаев это всегда гипоксия плода. Напрашивается вывод, что гипоксия плода в данном контексте является предшественником недоношенности плода, также можно предположить, что она является основной причиной развития сосудистой гиперплазии у детей.

По мнению Н.В. Башмаковой (2011), пациенты с невынашиванием беременности составляют группу риска по развитию плацентарной недостаточности, ведущей к гипотрофии, хронической гипоксии плода и неблагоприятным исходам беременности (1).

В наших наблюдениях из анамнеза выяснено, что мамы во время гестации в 72 наблюдениях (66%) принимали лекарственные средства – Гепепрал, Утрожестан, Дюфастон. Как известно, частыми причинами назначения Гепепрала является гипертонус матки, то есть возникновение угрозы прерывания беременности и, следовательно, гипоксия плода.

Утрожестан и Дюфастон назначают при угрозе выкидыша, так как содержащийся в препаратах прогестерон уменьшает сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Таким образом, можно снова говорить о гипоксии плода (1, 8).

В 18 наблюдениях (15%) было отмечено обвитие пуповиной при рождении, т.е. также имела место гипоксия плода.

Еще Вирховым (1863) установлено образование «гемангиом» в местах, где у эмбриона располагаются жаберные щели, т.е. в зоне слияния эмбриональных бугров: веки, уши, щеки, губы, нососочные области. (рис. 17). Это объясняет преимущественное появление сосудистой гиперплазии в челюстно-лицевой области с наиболее сложной анатомией, большим количеством эмбриональных бугров на единицу ткани. Периферические отделы бугров являются наиболее активно развивающейся зоной, обеспечивающей рост и слияние бугров. Поэтому именно периферическая зона эмбриональных бугров, как метаболически наиболее активная, является наиболее чувствительной к гипоксии плода и именно в ней можно ожидать развитие реактивной сосудистой гиперплазии, направленной на компенсацию гипоксии. Т.о. сосудистая гиперплазия возникает не в эмбриональных щелях, а на периферии эмбриональных бугров: это может быть либо в месте слияния бугров (например, околоушно-жевательная, щечная и подглазничная области, корень носа), либо в периферической части бугра (например, кончик носа).

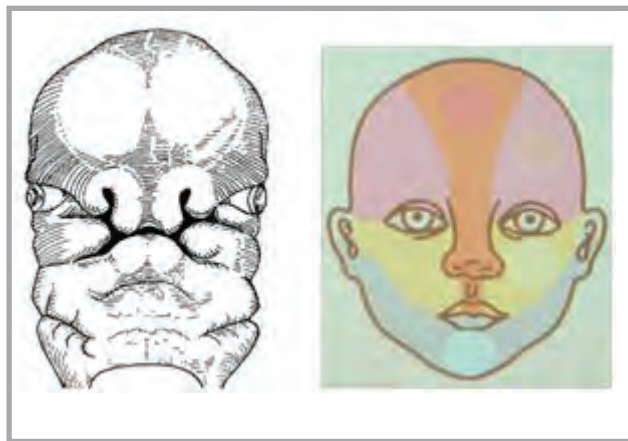


Рис. 17. Схематическое изображение головы эмбриона и головы ребенка с выделенными областями, где чаще всего возникает СГ

Главная особенность СГ – это ее свойство подвергаться инволюции, что отмечается в 100% наших наблюдений и у других авторов в отношении детских гемангиом (14, 38).

Ткани сосудистой гиперплазии представлены избыточной клеточной массой, которая должна васкуляризоваться. Если темп роста сосудистой гиперплазии (клеточной массы) опережает темп васкуляризации, то клетки сосудистой гиперплазии начинают некротизироваться. Это проявляется изъязвлением. Изъязвление в данном случае – проявление трофических нарушений из-за гипоксии ткани. После изъязвления происходит рубцевание, что способствует инволюции.

В фазе инволюции происходит инверсия большинства иммуногистохимических показателей, сохраняется высокая экспрессия bFGF, характеризующая продолжающееся развитие фиброзной ткани базальных мембран, формирующихся капилляров и активный уровень урокиназы, указывающий на активную перестройку соединительной ткани. В клинической интерпретации это ассоциируется с сосудистой составляющей очага поражения и замещения частичного объема фиброзной и жировой тканью. Эти фиброзно-жировые комплексы в резидуальной стадии гиперплазии проявляются выбуханиями над кожей того или другого объема тканей или пальпируются в виде эластичных с четкими границами образований в толще ткани в проекции ранее существовавшего очага гиперплазии. По-видимому, именно это дало основание ввести в классификацию ISSVA (1996) термины и определения Congenital hemangioma (RICH and NICH).

По данным других авторов, инволюция ИГ, т.е. сосудистой гиперплазии протекает медленно и к 2–3 годам завершается у 30% пациентов, к 5–7 годам – у 50–80% и к 9 годам у 90% (9, 13, 14, 19–22).

Отмечено, что у 20–50% пациентов образуются выраженные рубцы. У 10% пациентов инволюция может быть неполной с сохранением резидуальных сосудистых элементов. (9, 22). По-видимому, в оценке инволюции также имеет место фактор субъективности.

Было выявлено, что процесс мобилизации клеток эндотелия, необходимых для перемещения (инвазии) в окружающие ткани, обеспечивается активизацией фермента коллагеназы IV, которая разрушает коллаген – IV – основной компонент базальной мембраны и урокиназы и снижения активности тканевого ингибитора металлопротеиназы – 1 (TIMP-1), которая расщепляет межклеточный матрикс (23).

Угнетаются процессы апоптоза, развивающихся сосудов, что подтверждается снижением активности тучных клеток в фазу быстрого роста «инфантильной гемангиомы» (23, 35).

Следовательно рост очага гиперплазии (т.н. ИГ) происходит не только за счет пролиферации клеток эндотелия, но всего комплекса тканей капиллярной стенки. При этом активизируются биологические механизмы ангиогенеза. Этим развитие ИГ напоминает развитие плаценты, которая является биологической моделью сосудистой гиперплазии. Было найдено значительное сходство морфологических, фенотипических и иммуногистохимических характеристик плаценты и ИГ: экспрессия GLUT-1, мерозина, Lewis Y антигена, FcγR2 (8, 20, 34). Данное значительное сходство ИГ и плаценты дало основание выдвинуть гипотезу возникновения ИГ, согласно которой ИГ является результатом залога мигра-

ции клеток плаценты в ткани плода.

Неконтролируемый ангиогенез является центральным механизмом, лежащим в основе образования «ювенильных гемангиом» (т.е. сосудистых гиперплазий), при которых плотность вновь образованных кровеносных сосудов значительно превышает метаболические потребности тканей (40–43). Состав и концентрация внеклеточного матрикса также оказывает влияние на конечный результат, потому что является не только механическим помостом, а представляет собой пластический субстрат для пролиферации эндотелиальных клеток. Например, когда основой субстрата базальной мембраны представлены коллагены IV и V типов, то пролиферация эндотелиоцитов существенно ниже, чем присутствие интерстициального субстрата в виде коллагенов I и III типа. Это является благоприятным фактором для быстрой клеточной пролиферации, а в дальнейшем ведет к появлению многочисленных трубчочкоподобных структур и сосудистых петель (34, 40).

Наличие и активное функционирование развитой и расширенной сосудистой сети расширенных не только внутри сосудистой гиперплазии, но и в окружающих (в первую очередь – подлежащих) тканях указывает на то, что собственно СГ и система ее гемодинамического обеспечения являются проявлением единого процесса. Т.е., СГ в своей клинически выявляемой капиллярной части является лишь периферическим компонентом общей реакции сосудистого русла в данном сосудистом сегменте.

В настоящее время проведены исследования, в которых выявлены гены, регулирующие как пролиферацию, так и инволюцию в т.н. ИГ, роль генных аббераций в возникновении т.н. гемангиом (Chung и др. 2012) (17).

Компьютерная капилляроскопия дает возможность выявить новые особенности функциональной анатомии неопухолевых сосудистых образований – гиперплазий на микроуровне. Полученные данные были сопоставлены с клиническими признаками, данными УЗ-обследования, патоморфологии и иммуногистохимии, что позволило разработать новые диагностические критерии и оценить эффективность консервативной терапии для данной группы пациентов. Сравнительный анализ клинических, функциональных и морфологических методов исследований показал, что клиническая картина сосудистых гиперплазий (т.н. ИГ) челюстно-лицевой области коррелирует с данными компьютерной капилляроскопии. Таким образом, метод компьютерной капилляроскопии позволяет визуально оценить изменения, происходящие в микроциркуляторном русле на стадиях развития гиперплазий, использовать его для диагностики данной патологии, а также проводить мониторинг эффективности проводимого лечения.

Заключение

– Основной метод диагностики сосудистой гиперплазии – **клинический** (рис. 18).

– **Лучевая диагностика** используется в неясных случаях для дифференциальной диагностики внутри группы сосудистых поражений с целью определения топографии образования перед хирургическим вмешательством, для уточнения объема и глубины поражения и определения гемодинамических особенностей сосудистой гиперплазии.

– **Метод компьютерной капилляроскопии** позволяет оценить и параметризовать изменения, происходящие в микроциркуляторном русле на стадии активного роста и инволюции сосудистой гиперплазии. Этот метод целесообразно использовать при диагностике сосудистых гиперплазий и мониторинге эффективности лекарственной и лазерной терапии.

– **Морфологический метод.** Этот метод в большинстве случаев не является необходимым для диагностики. Используется обычно с целью научной составляющей для определения характера изменений возникающих или резидуальных очагов в материалах, удаленных при хирургическом лечении.



Рис. 18. Развитие и инволюция гиперплазии

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н.М. Цит. по Марченко Л.А., Ильина Л.М. Проблемы невынашивания беременности: многогранная роль прогестерона // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 28-33.
2. Буторина А.В., Поляев Ю.А., Шафранов В.В., Вельская Ю.И., Воздвиженский И.С. Гормональное лечение обширных и глубоких гемангиом у детей. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2004.-Т.3, №2.-С. 55-58.
3. Буторина А.В., Поляев Ю.А. Новые технологии в лечении гемангиом кожи у детей. // Детская больница М., 2001.- №1.- с. 44-48.
4. Володина А.В., Поздняков О.М. Сравнительные аспекты посттравматического и пренатального ангио- и миогенеза у млекопитающих // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т.124. № 10. С. 460-465.
5. Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей. М.: Медицина, 1974. 231 с.
6. Кондрашин, Н.И. Клиника и лечение гемангиом у детей М.: Медицина, 1963.-С.102.
7. Лебкова Н.П., Кодрян А.А. О гистогенезе и механизме регрессии врожденных ангиом кожи у детей (электронно-микроскопическое исследование) // Архив патологии. 1977. № 3. С. 44-51.
8. Международная конференция Клуба специалистов по проблеме невынашивания беременности Per Speculum. Дюфастон в профилактике и лечении привычного невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 80-87.
9. Надточий А.Г., Рогинский В.В., Григорьян А.С., Ковязин А.В. Размышления о биологической сущности инфантильных гемангиом Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2011.-N 6.-С.72-82
10. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С. и др. Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей // Стоматология детского возраста и

- профилактика. 2010. Т. 9. № 1. С. 56–61.
11. *Розинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др.* Образование из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей — новый взгляд // *Стоматология*. 2011. Т. 90. № 4. С. 71–76.
 12. *Терновский, С.Д.* Хирургия детского возраста. М., 1959.
 13. *Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Соловьев И.А.* Роль ангиогенеза в норме и патологии // *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2001. № 1(5). С. 92–97.
 14. *Amir J., Metzker A., Krikler R., Reisner S.H.* Strawberry hemangioma in preterm infants // *Pediatr. Dermatol.* 1986. V. 3. № 4. P. 331–332.
 15. *Boon L.M., Enjolras O., Mulliken J.B.* Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution // *J. Pediatr.* 1996. V. 128. № 3. P. 329–335.
 16. *Bruckner A.L., Frieden I.J.* Hemangiomas of infancy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. V. 48. № 4. P. 477–493.
 17. *Chang J., Most D., Bresnick S., Mehrara B., Steinbrech DS, Reinisch J, Longaker MT, Turk AE.* Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Jan;103(1):1–9
 18. *Drolet B.A., Esterly N.B., Frieden I.J.* Hemangiomas in children // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. № 3. P. 173–181.
 19. Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) // *Adv. Dermatol.* 1997. V. 13. P. 375–423.
 20. *Enjolras O., Soupre V., Picard A.* Classification of superficial vascular anomalies // *Presse Med.* 2010. V. 39. № 4. P. 457–464.
 21. *Enjolras O., Wassef M., Chapot R.* A Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. NY: Cambridge University Press, 2007. С. 3–24.
 22. *Finn M.C., Glowacki J., Mulliken J.B.* Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification // *J. Pediatr. Surg.* 1983. V. 18. № 6. P. 894–900.
 23. *Fishman S.J., Mulliken J.B.* Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // *Pediatr. Surg. North Am.* 1993. V. 40. № 6. P. 1177–1200.
 24. *Folkman J., Klagsburn M.* Angiogenic factor // *Science*. 1987. V. 235. № 4787. P. 442–447.
 25. *Goh S.G., Calonje E.* Cutaneous vascular tumours: an update // *Histopathology*. 2008. V. 52. № 6. P. 661–673.
 26. *Hemangioma Investigator Group, Haggstrom A.N., Drolet B.A. et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics // *J. Pediatr.* 2007. V. 150. № 3. P. 291–294.
 27. *Holmdahl K.* Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants // *Acta Paediatr.* 1955. V. 44. № 4. P. 370–379.
 28. *Jacobs A.H., Walton R.G.* The incidence of birthmarks in the neonate // *Pediatrics*. 1976. V. 58. № 2. P. 218–222.
 29. *Jnnin M. et al.*, Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J. Dermatol.* 2010, 37:283–298.
 30. *Leaute-Labreze, Preys, Ezzedine K.* Infantile hemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. Basis course classification and treatment of vascular anomalies. 2012, Malmo, Sweden, June 16.
 31. *Moses M.A.* The regulation of neovascularization of matrix metalloproteinases and their inhibitors // *Stem Cells*. 1997. V.15. № 3. P.180–189.
 32. *Mulliken J.B., Glowacki J.* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. V. 69. № 3. P. 412–422.
 33. *North P.E., Waner M., Mizeracki A. et al.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta // *Arch. Dermatol.* 2001. V. 137. № 5. P. 559–570.
 34. *North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mihm M.C. Jr.* GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas // *Hum. Pathol.* 2000. V. 31. № 1. P. 11–22.
 35. *Pediatric ENT / Ed. by Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 517 p.
 36. *Picard A., Boscolo E., Khan Z.A. et al.* IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatr. Res.* 2008. V. 63. № 3. P. 263–267.
 37. *Powell T.G., West C.R., Pharoah P.O., Cooke R.W.* Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // *Br. J. Dermatol.* 1987. V. 116. № 5. P. 635–641.
 38. *Rakusan K.* Coronary angiogenesis: From morphometry to molecular biology and back // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. V. 752. P. 257–266.
 39. *Smolinski K.N., Yan A.C.* Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics // *Clin. Pediatr.* 2005. V. 44. № 9. P. 747–766.
 40. *Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al.* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood // *J. Clin. Invest.* 1994. V. 93. № 6. P. 2357–2364.
 41. The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16–19
 42. *Tollefson M., Frieden I.* Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us // The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16–19th, 2012, Program, P.
 43. Treacero. Surgery on Hemangiomas. The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Basic course Classification and Treatment of Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16–19
 44. *Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al.* Head and neck vascular anomalies in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009. V. 73. Suppl. 1. P. S71–S76.
 45. *Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P. et al.* Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2006. V. 51. № 4–5. P. 263–281.
 46. *Wendling P.* Hemangioma risk tied to birth weight // *Skin & Allergy News (digital edition)*. 2008. V. 39. № 9. P. 5–11.
 47. *Wu I et al.* Gastrointestinal Infantile Hemangiomas: A retrospective analysis // The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16–19th, 2012, Program, P.
 48. *Zhang L., Lin X., Wand W. et al.* Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. V. 116. № 1. P. 200–204.

Некоторые аспекты патогенеза сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей по данным компьютерной капилляроскопии и морфологии

К.м.н. Ф.К. МУСТАФИНА, д.м.н., проф. Е.К. КРЕЧИНА, д.м.н., проф. В.В. РОГИНСКИЙ,
к.м.н. О.П. БЛИЗНЮКОВ, Е.А. АБРАМОВА, Л.О. КУЗЬМЕНКОВА, Э.А. РЕПИНА, В.В. БАРАНОВ

ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития России, Москва; ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» (РНЦРР)

Проведено морфофункциональное исследование состояния микроциркуляторного русла сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей, на базе новой концепции (Рогинский В.В. с соавт., 2011), с использованием компьютерной капилляроскопии, гистологии и иммуногистохимии. Выявлены характерные изменения, происходящие в микроциркуляторном русле на стадиях развития гиперплазий (т.н. детских и врожденных гемангиом). Проведен сравнительный анализ функциональных и морфологических методов.

Ключевые слова: компьютерная капилляроскопия, система микроциркуляции, сосудистые гиперплазии (т.н. детские и врожденные гемангиомы), морфология.

Введение

Образования из кровеносных сосудов имеют значительную распространенность, встречаясь с частотой от 1:580 до 1:1200 новорожденных, 68–74% из них локализируются в области головы и шеи (2, 4,5,6,7,9,11,12)

Важным этапом в понимании и определении сущности сосудистых поражений явились работы группы исследователей (Рогинский В.В. с соавт., 2010, 2011; Надточий А.Г. с соавт., 2011), которые выделили в группе сосудистых поражений нозологическую форму «гиперплазия». Эта форма заболевания, которая наблюдается только у детей, является самой многочисленной (по сравнению с мальформациями и опухолями).

В настоящее время в клинической практике уделяется большое внимание изучению патогенеза сосудистых поражений (3,8,10). Для диагностики и контроля эффективности лечения сосудистых поражений челюстно-лицевой области используют следующие методы обследования: лучевую диагностику, эндоскопию, морфологию, иммуногистохимию, которые сложны, инвазивны и требуют анестезиологического обеспечения.

В дополнение к традиционным клиническим методам обследования таких пациентов в последние 1,5 года в Клинике детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» начала проводиться компьютерная капилляроскопия, которая позволяет оценивать состояние самых мелких сосудов-капилляров при помощи качественно новой телевизионной и вычислительной техники. Благодаря техническим достижениям, связанным с внедрением в практику компьютерных технологий, стало возможным продвижение современных методов исследования системы микроциркуляции в клиническую практику (Гурфинкель Ю.И., Кудуткина М.И., 2003).

Среди этих методов компьютерная капилляроскопия занимает особое место, так как объекты наблюдения доступны в реальном времени и высоко информативны.

Цель исследования: изучение патогенеза сосудистых поражений по данным компьютерной капилляроскопии и морфологии с проведением сравнительного анализа.

Материалы и методы

Соответственно цели были проведены исследования 100 пациентов в возрасте от 2 недель до 4 лет с диагнозом сосудистая гиперплазия (т.н. ИГ), в зависимости от стадии ее развития.

В первую группу вошли 9 пациентов (стадия начальных проявлений) во вторую группу вошли 29 пациентов (стадия активного роста). Третью группу составил 21 пациент (стадия начала инволюции). В четвертую группу вошли 16 пациентов (стадия выраженной инволюции). Пятую группу составили 15 пациентов (стадия резидуальных проявлений). Контрольную группу составили 10 пациентов.

Всем пациентам была проведена **компьютерная капилляроскопия** при помощи прибора «Компьютерный капилляроскоп 4-01» (ЗАО «Центр Анализ Веществ», Россия), с увеличением 200–400 крат, с разрешающей способностью 1,0 мкм. По данным капилляроскопии определяли: морфологию, особенности ангиоархитектоники, плотность капиллярной сети, диаметр микрососудов.

Проведены гистологические и иммуногистохимические исследования. Морфологический материал для исследований был получен в результате биопсии и операции (27 блоков). Все хирургические вмешательства проводились под общей анестезией.

Материал тканей, удаленных во время операций, фиксировали в 10% растворе формалина в течение 12–18 ч, обезживали в растворах спиртов (70–96%), заливали в парафин и на микротоме готовили серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы окрашивали в водном растворе гематоксилина-эозина и пикрофуксина, который окрашивает ядра эндотелиальных клеток.

При иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли были использованы следующие моноклональные антитела («ДАКО», Дания): к виментину (клон Vim3B4), к α -актину гладких мышц (клон 1A4), к антигену эндотелиальных клеток CD31 (клон JC70A), к антигену эндотелиальных клеток CD34 (клон QBEnd10), к антигену эндотелиальных клеток фактору 8 (WF) (клон F8/86), к транспортеру глюкозы Glut-1(клон Glut-1).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере IBM PS/AT с использованием программ MS Excel и MS Access.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов контрольной группы (норма) по данным компьютерной капилляроскопии в микроциркуляторном русле кожи лба, подглазничной области, верхней губы и подбородка были представлены все звенья микрососудов, они отличались небольшим диаметром и относительно высокой плотностью (рис. 1).

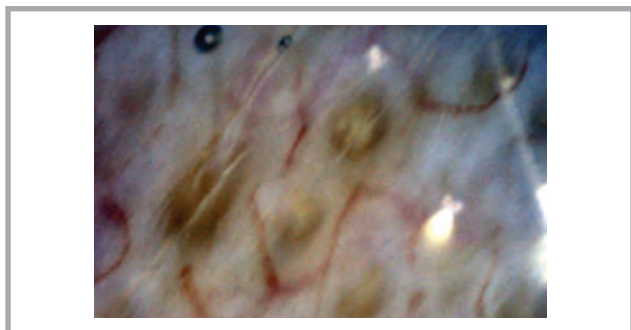


Рис. 1. Капилляроскопическая картина микрососудов кожи лобной области в норме, увеличение x 200

Плотность капиллярной сети в среднем составляла: $7,0 \pm 0,3$, диаметры микрососудов в артериальном отделе $9,0 \pm 0,5$ мкм, в венозном – $11 \pm 0,4$ мкм. (таб. 1).

На стадии начальных проявлений гиперплазии у пациентов первой группы наблюдалось преобладание артериоло-венулярных сообщений, при малом количестве капилляров, артериальная вазодилатация, высокая интенсивность кровотока, доминировал неупорядоченный, избыточный кровоток (рис. 2).

Плотность капиллярной сети повышалась, по сравнению с нормой, в 2 раза и в среднем составляла $12,5 \pm 0,5\%$, диаметры микрососудов повысились в 1,5 раза и составили в артериальном отделе $11,0 \pm 0,3$ мкм (АО); в венозном – $13,0 \pm 0,8$ мкм (ВО) (таб. 1).

У пациентов второй группы на стадии активного роста выявлялось разрушение капиллярной сети, массивные кровоизлияния, затруднялся венозный отток (рис. 3). Диаметры микрососудов в среднем были увеличены в 2 раза и составляли в артериальном отделе – $18,5 \pm 0,2$ мкм, в венозном – $27,0 \pm 0,3$ мкм.

При обследовании пациентов третьей группы на стадии начала инволюции наблюдалось снижение уровня микроциркуляции, выявлялось большое количество бессосудистых зон, единично разрушенные сосуды с агрегацией эритроцитов (рис. 4). Плотность капиллярной сети в среднем снижалась почти в 3 раза и составила $2,0 \pm 0,1\%$ (таб. 1).

На стадии активной инволюции у пациентов четвертой группы отмечалось резкое снижение плотности ка-

пиллярной сети, единично разрушенные сосуды с агрегацией эритроцитов, наличие бессосудистых зон (рис.5). Плотность капиллярной сети в среднем снизилась почти в 3 раза и составила 2%.

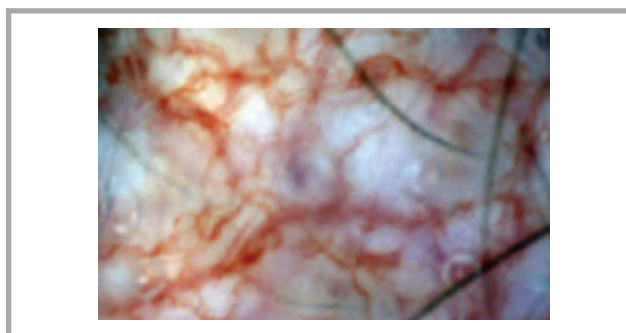


Рис. 2. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии начальных проявлений сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

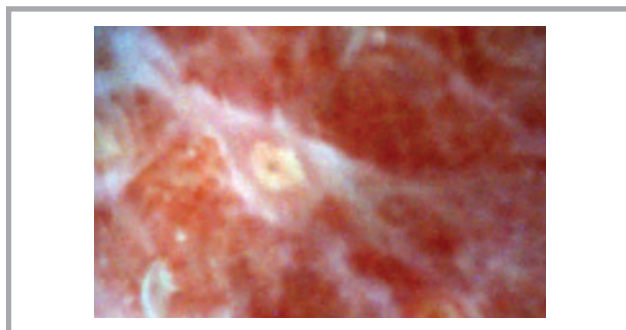


Рис. 3. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии активного роста сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

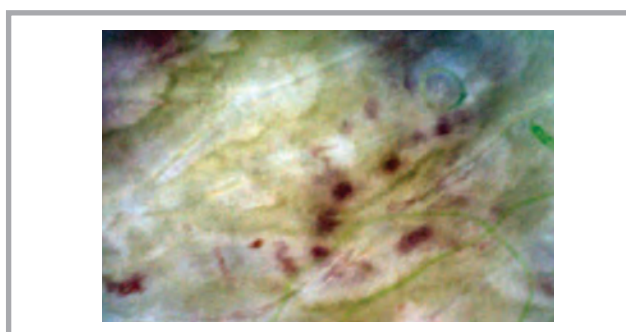


Рис. 4. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии начала инволюции сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

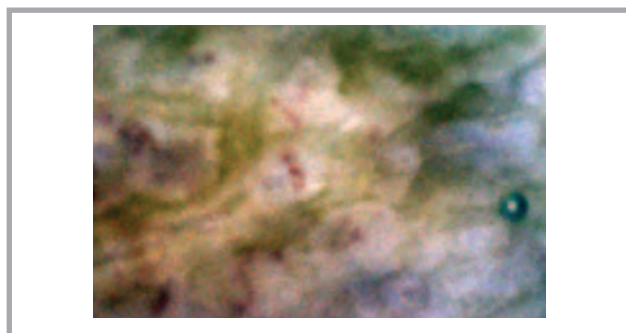


Рис. 5. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии выраженной инволюции сосудистой гиперплазии, увеличение x 200

В пятой группе, стадия резидуальных проявлений характеризовалась наличием обширных бессосудистых зон на фоне которых видны расширенные посткапиллярные и собирающие венулы, извитые микрососуды (рис. 6).

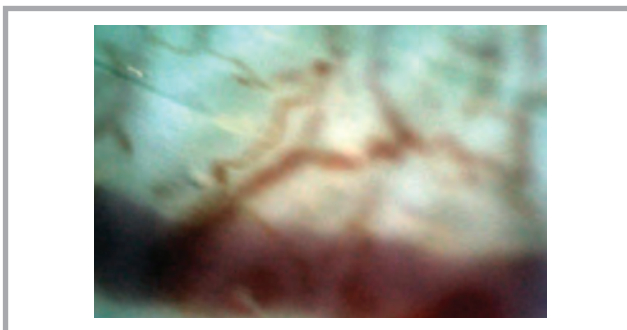


Рис. 6. Капилляроскопическая картина микрососудов на стадии резидуальных проявлений сосудистой гиперплазии, увеличение $\times 200$

При проведении морфологических исследований в первой и второй группе (в стадии начальных проявлений и активного роста) наблюдалось следующее: морфологическим субстратом сосудистой гиперплазии являлись капилляры, выстланные пролиферирующим эндотелием (рис. 7).

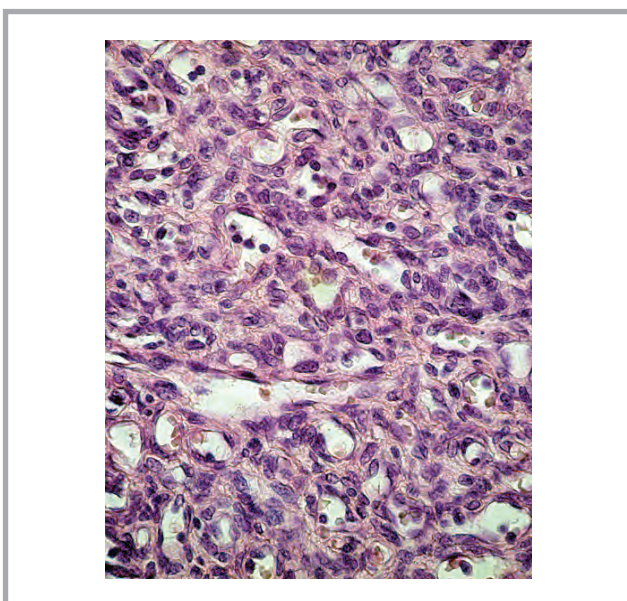


Рис. 7. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии начальных проявлений, окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Эндотелиальные клетки гиперплазированы - выглядели «набухшими» («сочными») с эозинофильной цитоплазмой и круглыми-овальными гиперхромными ядрами. Ядрышки не определялись, фигуры митозов в клетках эндотелия многочисленны (в разных участках гиперплазии от 4 до 10 фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$), при этом фигуры патологических митозов не определялись.

Иммуноморфологическое исследование в активной стадии (рис. 8) в эндотелии капилляров сосудистой гиперплазии выявило:

- экспрессия CD31, CD34 и фактора VIII в плазматической мембране и цитоплазме 90-95% клеток;
- экспрессия VEGFR3 в цитоплазме 20-25% клеток;

- экспрессия Glut-1 в цитоплазме 70-75% клеток;
- экспрессия Ki-67 (MIB-1) в ядрах 15-25% клеток.

Таким образом, для эндотелиальных клеток сосудистой гиперплазии в активной стадии был характерен:

- высокий уровень пролиферации (пул эндотелиальных клеток в фазе митоза 15-25% от популяции клеток гиперплазии);
- высокий уровень экспрессии клетками рецептора эндотелиального фактора роста 3-го типа (пул клеток чувствительных к этому фактору роста составляет 20-25% от популяции клеток гиперплазии) и транспортера глюкозы Glut-1.

В группах третьей и четвертой (в стадии начала инволюции и выраженной инволюции) наблюдались следующие характерные изменения: узел сосудистой гиперплазии не сформирован.

Ткань сосудистой гиперплазии утрачивала дольчатое строение, капилляры располагались среди фиброзной и жировой ткани (рис. 9).

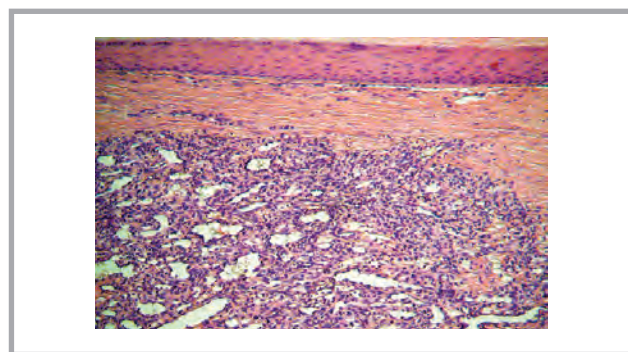


Рис. 8. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии активного роста. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$

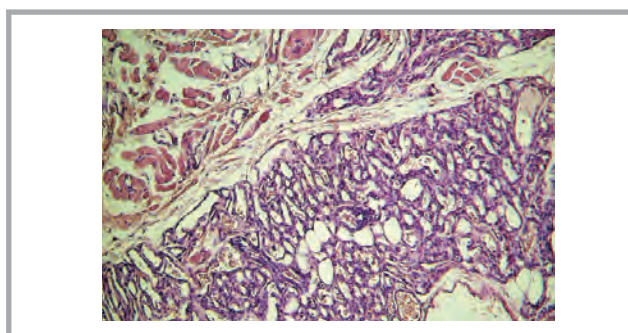


Рис. 9. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии начала инволюции. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$

Инволюция (уменьшение количества капилляров и количества эндотелиальных клеток в них) захватывала центральные и периферические отделы сосудистой гиперплазии.

Коллагеновая строма и фибробласты (фиброзная ткань) замещали капилляры и составляли более 2/3 ткани очага сосудистой гиперплазии. «Питающая» («стволовая», «материнская») артериола была облитерирована.

Морфологическим субстратом очага сосудистой гиперплазии являлись капилляры, выстланные атрофичным эндотелием (рис. 10).

Эндотелиальные клетки уплощены - «распластаны» на базальной мембране, которая была отчетливо видна. Цитоплазма клеток эндотелия скудная, бледная,

ядра овальной формы, гиперхромные. Ядрышки и фигуры митозов не определялись. Просвет капилляров был выстлан уплощенным эндотелием, расширен, овальной формы, в просвете капилляров – эритроциты.

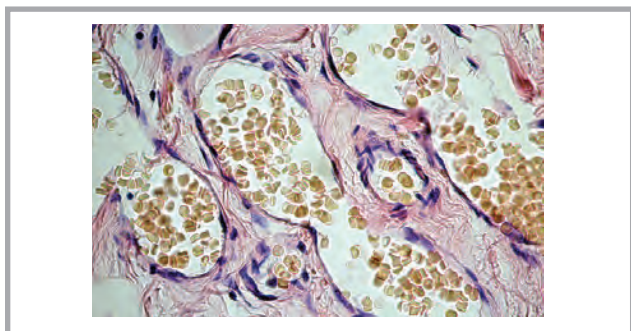


Рис. 10. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии выраженной инволюции. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение х200

Группа пять (стадия резидуальных проявлений).

Между капиллярами были видны интерстициальные клетки, представленные фибробластами и миофибробластами. Интерстициальные фибробласты и строма составляли более 2/3 ткани очага сосудистой гиперплазии (рис. 11).

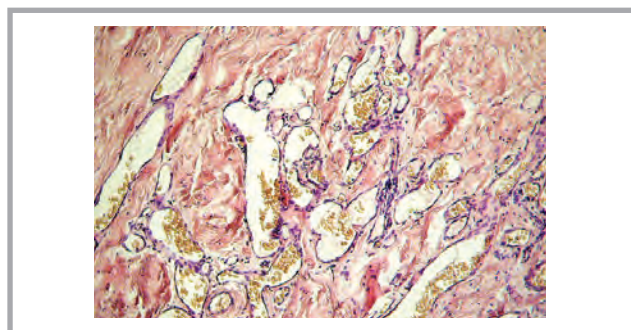


Рис. 11. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии резидуальных проявлений. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение х400

Строма была представлена волокнами коллагена и ретикулина, которую окружали интерстициальные фибробласты.

Иммуноморфологическое исследование.

В эндотелии капилляров сосудистой гиперплазии в стадии инволюции определялись:

- экспрессия CD31, CD34 и фактора VIII в плазматической мембране и цитоплазме 90% клеток;
- экспрессия VEGFR3 в цитоплазме менее 2% клеток;
- экспрессия Glut-1 в цитоплазме 2-5% клеток;
- экспрессия Ki-67 (MIB-1) в ядрах менее 2% клеток.

Таким образом, для эндотелиальных клеток сосудистой гиперплазии в стадии инволюции был характерен:

- низкий уровень пролиферации (пул эндотелиальных клеток в фазе митоза менее 2% от популяции клеток гиперплазии);
- низкий уровень экспрессии клетками рецептора эндотелиального фактора роста 3-го типа (пул клеток чувствительных к этому фактору роста составляет менее 2% от популяции клеток гиперплазии) и транспортера глюкозы Glut-1.

Заключение

Сравнительный анализ клинических, функциональных и морфологических методов исследований показал, что клиническая картина сосудистых гиперплазий (т.н. ИГ) челюстно-лицевой области коррелирует с данными компьютерной капилляроскопии.

По данным компьютерной капилляроскопии при изучении сосудистых гиперплазий (т.н. ИГ) были получены результаты, которые полностью подтверждаются современными морфологическими исследованиями в зависимости от стадии процесса.

Таким образом, компьютерная капилляроскопия является одним из эффективных методов диагностики и мониторинга процесса развития и инволюции очагов гиперплазии.

Таблица 1

Морфометрические показатели микроциркуляции при капилляроскопии сосудистых гиперплазий ЧЛО

| Стадии | Норма | | | Стадия начальных проявлений | | | Стадия активного роста | | | Стадия инволюции | | | Стадия резидуальных проявлений | | |
|------------|------------------|------------|--------|-----------------------------|------------|----------|------------------------|------------|----------|------------------|------------|--------|--------------------------------|------------|---|
| | Плотность сети % | d кап. Мкм | | Плотность сети% | d кап. Мкм | | Плотность сети% | d кап. Мкм | | Плотность сети% | d кап. Мкм | | Плотность сети% | d кап. Мкм | |
| | | артер. | веноз. | | артер. | веноз. | | артер. | веноз. | | артер. | веноз. | | | |
| показатели | 7,0±0,3 | 9,0±0,5 | 11±0,4 | 12,5±0,5 | 11,0±0,3 | 13,0±0,8 | - | 18,5±0,2 | 27,0±0,3 | 2,0±0,1 | - | - | - | - | - |

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурфинкель Ю.И., Кудуткина М.И. Возможности неинвазивной компьютерной капилляроскопии для количественной оценки параметров микроциркуляции в норме и патологии. // Материалы Пятой научно-практической конференции // «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» 2003.- С.66-72.
2. Дьякова С.В., Шафранов В.В., Борхунова Е.Н. К вопросу о классификации врожденных новообразований и дисплазий периферической сосудистой сети у детей //

- Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «онкология в стоматологии»: Сб.тр. 4-й Всерос. науч.-практ. конф.- Спб., - 2007.- С. 37-38.
3. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Морфология и патоморфология. Экспрессия факторов роста в эндотелиоцитах при сосудистых мальформациях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -М.,2009Том 147, №3.
 4. Петруничев В.В. Методы диагностики гемангиом челюстно-лицевой области у детей // Стоматологические заболевания у детей. -Тверь 2000. -С. 156-160.
 5. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С., и др. // Стоматология. -2011. - Т. 90, №4 (32). -С.71-76.
 6. Al-Adnani M., Williams S., Rampling D., Ashworth M., Malone M., Sebire N.J. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system //J. Clin. Pathol. -2006. - Vol. 59. N 12. - P. 1278-1282.
 7. Dadras S.S., North P.E., Bertocini J., Mihm M.C., Detmar M. Infantile hemangiomas are arrested in early developmental vascular differentiation state // Mod. Pathol. -2004. -Vol. 17, N9.-P.1068-1079.
 8. Hernandez F., Navarro M., Encinas J.L., Lopez Gutierrez J.C., Lopez Santamaria M., Nuria Leal, Martinez L., Patron M., Tovar J.A. The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children // J. Pediatric Surg. -2005. -Vol.40. -P. 801-804.
 9. Enjolras O., Picard A., Soupre V. Congenital haemangiomas and other rare infantile vascular tumours // Ann. Chir. Plast. -2006. -Vol.51 -P. 339-346.
 10. Goh S.G., Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update // Histopathology. 2008. V. 52.№ 6. P. 661-673.
 11. Powell T.G., West C.R., Pharoah P.O., Cooke R.W. Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // Br. J. Dermatol. 1987. V. 116. № 5. P. 635-641.
 12. Tollefson M., Frieden I. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us// The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmö, Sweden, June 16- 19th, 2012, Program, P.

Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области (обзор литературы и результаты собственных исследований)

Д.м.н., проф. В.В. РОГИНСКИЙ

Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Э.А. РЕПИНА

Асп. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н. Н.П. КОТЛУКОВА

Профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ

Л.О. КУЗЬМЕНКОВА

М.н.с. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Д.м.н. Ю.Л. СОЛДАТСКИЙ

Профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г.А. ПАВЕЛКО

Зав. консультативно-диагностическим отделением Клиники детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

М.Ю. ТИМОФЕЕВА

Асп. кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России

Е.А. АБРАМОВА

М.н.с. отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ

Патологические образования из кровеносных сосудов (сосудистые опухоли и опухолеподобные поражения сосудов) у детей являются часто встречающимися заболеваниями, поражая до 10% новорожденных. В области головы и шеи локализуются 68–80% из них (9, 22, 40, 42, 49, 95), в связи с чем вопросы, связанные с их лечением, представляют большой интерес для врачей различных специальностей.

До настоящего времени используется собирательный термин «гемангиома» для обозначения большого спектра сосудистых поражений с разными биологическими и патологическими характеристиками. Варианты этого термина – детская гемангиома, *hemangioma congenitalis* и др. не вносят ясность в понимание этих патологических процессов. Более того, сохраняющаяся формально «принадлежность» этих заболеваний, согласно запутанной терминологии, к опухолям обуславливает нередко неадекватное лечение.

В 1982 году Mulliken и Glowacki предложили клинико-биологическую классификацию, в которой разделяются сосудистые аномалии на биологически активные, в которых клетки эндотелия обладают выраженной пролиферативной активностью (гемангиомы), и биологически инертные, в которых пролиферативная активность эндотелия отсутствует (сосудистые мальформации) (80). Эта концепция легла в основу современной классификации, предложенной Международным научным обществом по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) в 1992 году (52).

По мнению ряда исследователей, т.н. гемангио-

мы представляют собой опухолевый процесс, который, несмотря на доброкачественную природу, имеет черты злокачественного роста (3, 14, 41, 90). Однако, для т.н. инфантильных гемангиом характерно совершенно особенное течение, характеризующееся, прежде всего, возможностью самопроизвольной инволюции (4, 14, 16, 18, 21, 22, 30, 41, 50, 52, 65, 90).

В связи с этим, группой исследователей (Рогинский В.В. с соавт. 2010–2011) было предложено выделить данный тип поражения из группы опухолей в отдельную группу, именуемую сосудистыми гиперплазиями, и рассматривать данный тип поражения с позиции не опухолевого роста, а реактивной пролиферации эндотелия, вызванной нарушениями во внутриутробном формировании плода (21, 22).

Классификация патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей (2011):

1. **Неопухолевые сосудистые образования**
 - А) сосудистые гиперплазии
 - стадия первичных проявлений
 - стадия активного роста
 - стадия начала инволюции
 - стадия выраженной инволюции
 - стадия резидуальных проявлений

Б) сосудистые мальформации (синдромальные и несиндромальные)

- капиллярные
- артериальные
- венозные
- смешанные
- артериовенозные соустья

2. Сосудистые опухоли

А) Доброкачественные

- капиллярная гемангиома
- ангиофиброма
- другие

Б) Злокачественные

- ангиосаркома
- гемангиоэндотелиома
- другие.

Таким образом, сосудистые гиперплазии выделяют из группы опухолей как определенный тип сосудистых поражений – нозологию. Ключевыми клиническими признаками сосудистых гиперплазий являются: четкая стадийность развития, быстрый рост в раннем младенческом возрасте, медленная самопроизвольная инволюция.

Результаты собственных исследований

Материалы и методы: проведен выборочный ретроспективный анализ 300 историй болезней детей за 1999–2009 гг. с гиперплазиями кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и проспективный анализ наблюдений за 2010–2011 гг. (120 пациентов) – период после введения в клиническую практику определения «сосудистая гиперплазия».

Для верификации диагноза разработан алгоритм обследования, который включает в себя:

1. Клиническое обследование (осмотр, анамнез)
2. Лабораторные исследования:
 - УЗИ (с доплеровским картированием),
 - КТ с контрастом – 5 наблюдений,
 - МРТ – 52 наблюдения,
 - компьютерная капилляроскопия в динамике – 100 пациентов.

Результаты: до 2010 года не всегда учитывалась возможность самопроизвольной инволюции гиперплазий кровеносных сосудов, что обуславливало применение неоправданно агрессивных методов лечения: криотерапия – 22 пациента (7,5%), рентгенотерапия – 15 пациентов (5%), гормонотерапия – 15 пациентов (5%). Хирургиче-

ское лечение – 248 пациентов (82,5%) – использовалось при всех локализациях и стадиях поражений, что нередко приводило к осложнениям.

С 2010 года «детские гемангиомы» выделены из группы опухолей в группу гиперплазий кровеносных сосудов – реактивных процессов, что привело к изменению тактики их лечения.

Среди обратившихся к нам 120 пациентов 95 (79,16%) – женского и 25 (20,83%) – мужского пола. Верифицирован диагноз и установлена стадия гиперплазии: активный рост – 51 пациент (42,3%), инволюция – 46 пациентов (38,4%), резидуальные проявления – 23 пациента (19,3%). У 89 человек (74%) поражение было фокальным, у 31 (26%) – сегментарным.

21 пациенту (17,5%) рекомендовано динамическое наблюдение (рис. 1), 52 (43,9%) – медикаментозное лечение препаратом пропранолол, 47 (38,6%) – проведено хирургическое лечение.

В стадии активного роста динамическое наблюдение рекомендовано 6 пациентам (5%). Осмотры проводились в течение каждых 2 недель. Динамическое наблюдение пациентов с гиперплазией в стадии инволюции 10 пациентов (8,3%) и резидуальных проявлений у 5 пациентов (4,1%).

Лечение пропранололом начато в стадии активного роста у 36 пациентов (29,6%) (рис. 2); на стадии начала инволюции – у 16 (13,3%) пациентов. Препарат применялся при сегментарных гиперплазиях у 16 пациентов (13,3%), при фокальных – у 36 пациентов (30%). После лечения хирургическая коррекция понадобилась 8 пациентам (6,7%).

Хирургическое лечение проведено преимущественно при фокальных поражениях (36 пациентов – 30%), а также являлось методом выбора в стадии резидуальных проявлений (19 пациентов – 15,8%).

Хирургическое лечение на стадии активного роста проводилось при очагах гиперплазии некритической локализации, когда удаление не приводило к значительным эстетическим и функциональным нарушениям. Во время операции, как правило, очаг гиперплазии удалялся полностью в пределах здоровых тканей с последующим закрытием раневого дефекта местными тканями. В случаях объемных поражений хирургическое удаление проводили в 2–3 этапа. Ткани в области ложа поражения обрабатывались электрокоагулятором или радиочастотным скальпелем с целью предупреждения продолженного роста очага сосудистой гиперплазии.

В стадии резидуальных проявлений хирургический метод незаменим. Он помогает устранить патологические изменения, оставшиеся после неполной инволюции, добиться хорошего эстетического результата.

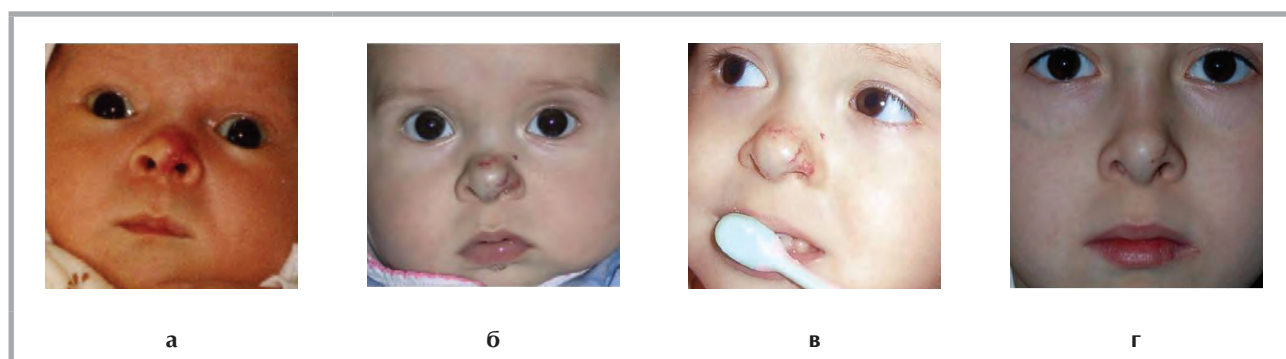


Рис. 1 (а, б, в, г). Пациент Г. Самопроизвольная инволюция сосудистой гиперплазии в области концевой отдела носа; а) 1 мес, б) 6 мес, в) 2 года, г) 6 лет



Рис. 2 (а, б). Пациент А., 1 г. 2 мес. Диагноз: сегментарная сосудистая гиперплазия ; а) до лечения; б) тот же пациент через 6 мес. после лечения пропранололом

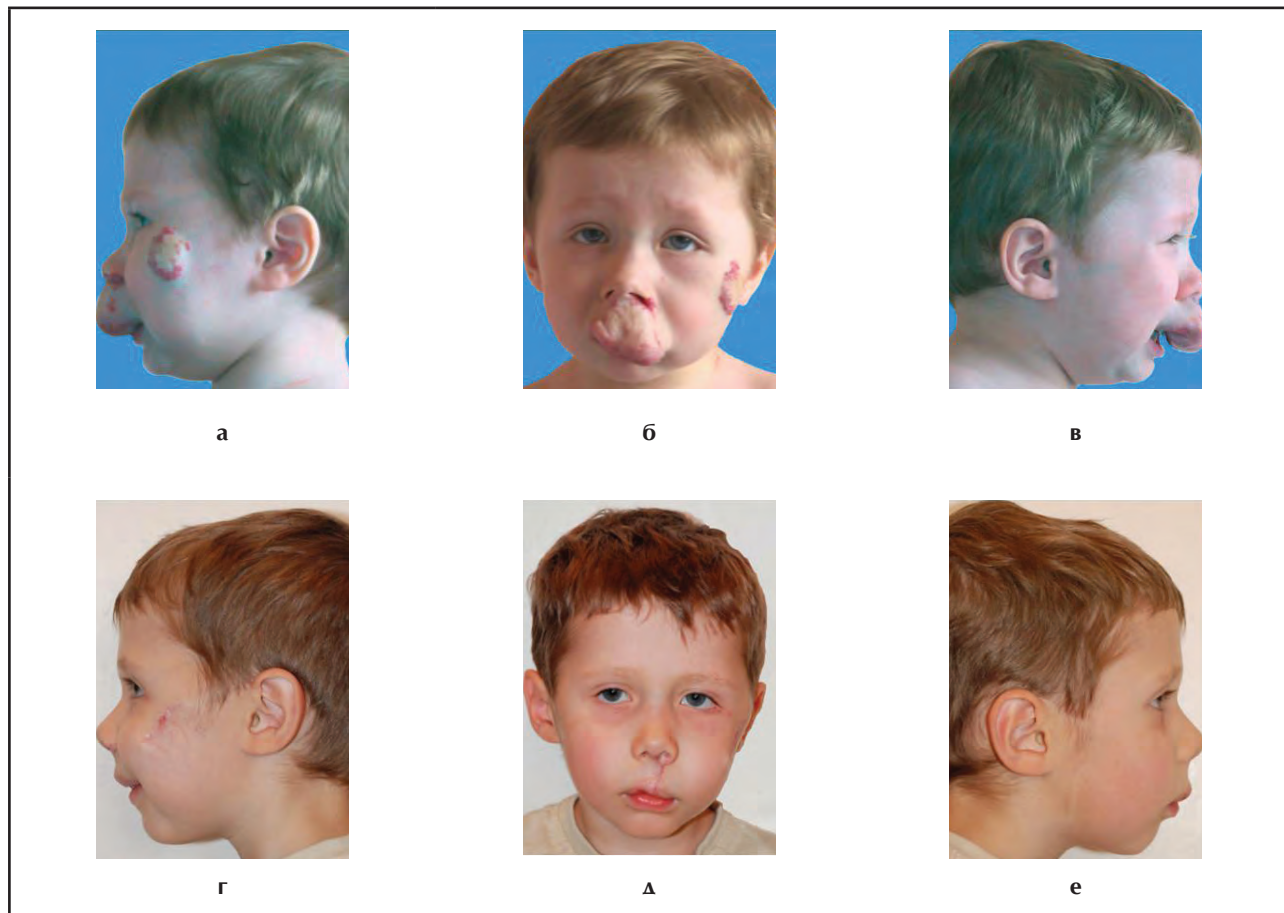


Рис. 3 (а, б, в, г, д, е). Диагноз: сосудистая гиперплазия в области верхней губы и скуловой области слева; а, б – стадия резидуальных проявлений; г, д, е – после 3-го этапа хирургического лечения

Обсуждение

Сосудистые гиперплазии представляют собой большую проблему для определения тактики лечения, так как, с одной стороны, инволютируют в 100% наблюдений (16,18,21,22,52,90), с другой – обладают потенциалом к быстрому и агрессивному росту (14,19,30,31,42,45,50,65). Учитывая возможность самопроизвольной инволюции часть детей с сосудистыми гиперплазиями не требует лечения (18,30,31,47,57,58,91).

С другой стороны, в случаях быстрого роста патологического очага и критической локализации выжидательная тактика и неадекватный выбор метода лечения могут привести к развитию тяжелых косметических дефектов и даже к возникновению критических состояний (14,24,42,50,52). Следует отдельно выделить неблагоприятные варианты локализации поражения, которые требуют особого внимания (табл.1)

Таблица 1. Локализация очагов сосудистой гиперплазии и возможные риски.

| Локализация | Возможные осложнения |
|--|---|
| Нижняя треть лица и передняя поверхность шеи | Поражение гортани или подскладочная гиперплазия с риском развития стридора, обструкции, дыхательной недостаточности |
| Ротолотка, губы | Изъязвление, инфицирование, рубцевание |
| Периорбитальная область | Страбизм, амблиопия, астигматизм |
| Нос, ушные раковины, околоушно-жевательная область | Деформация хрящей, нарушение дыхания, изъязвление, рубцевание |
| Множественные сочетанные поражения | Нарушение функции внутренних органов (печень, ЖКТ, легкие, мозг, мозговые оболочки), кровотечения |
| Орбита | Костная деформация |

Большинство осложнений возникает на стадии активного роста. Своевременное распознавание и предупреждение данных осложнений помогают предотвратить неблагоприятные последствия.



Рис. 4. Пациент В., 3 года. Диагноз: сосудистая гиперплазия – резидуальная стадия. Поражение нижней трети лица, передней поверхности шеи и дыхательных путей. Носитель трахеостомы

Около половины сосудистых гиперплазий инволютируют полностью (16,22,30,52,54,63,90). После 3,5 лет очаги сосудистой гиперплазии, как правило, значительно не изменяются. Если в этом возрасте отмечаются резидуальные проявления: рубцы, избытки фиброзно-жировой ткани, участки атрофичной кожи и гипопигментации, остаточные телеангиэктазии, расширенные поверхностные вены, это является показанием к лечению. С увеличением продолжительности инволюции количество резидуальных проявлений возрастает. В тех наблюдениях, когда инволюция завершилась после 6 лет, в 80% наблюдаются остаточные проявления, которые требуют коррекции (31,41,47,49,50,69,90).

Таким образом, можно сформулировать следующие задачи лечения детей с сосудистыми гиперплазиями в челюстно-лицевой области:

- 1. Предотвращение или уменьшение жизненных, функциональных и эстетических осложнений:**
 - Обструкции дыхательных путей
 - Сдавления глазного яблока
 - Обструкции слухового прохода
 - Кровотечений
 - Изъязвлений
 - Деформации анатомических структур.
- 2. Устранение остаточных изменений:**
 - Избытков фиброзно-жировой ткани
 - Рубцов
 - Избытков атрофичной кожи.
- 3. Социальная адаптация.**

Наличие очагов гиперплазии кровеносных сосудов приводит к серьезным эстетическим нарушениям, что ухудшает качество жизни как детей, так и родителей, делает затруднительной социализацию ребенка.

Несмотря на многолетний повышенный интерес хирургов к вопросу лечения детей с «детскими гемангиомами», нет единого лечебного протокола. Многообразие форм, локализации и распространенности диктует необходимость постоянного поиска эффективных методов лечения. По-прежнему нет общепризнанного мнения в

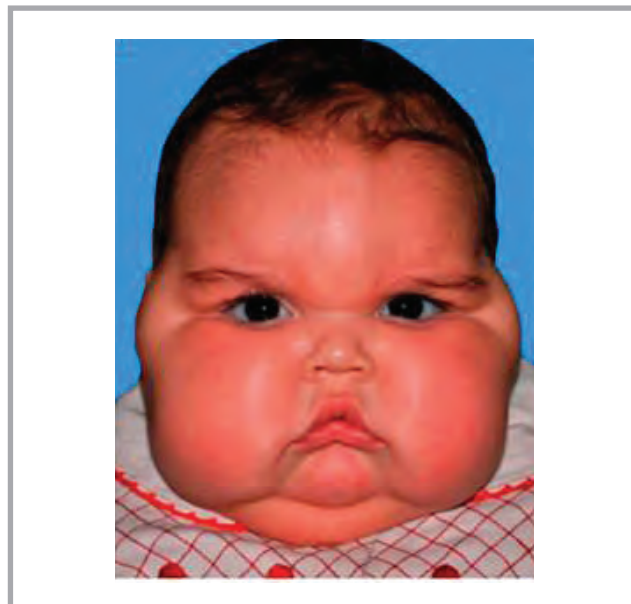


Рис. 5. Пациент Е., 7 мес. Диагноз: сосудистая гиперплазия гортани. Лечение преднизолоном 5 мес. Развился синдром Кушинга

отношении оптимальных сроков и методов терапии (18,2, 2,27,28,31,33,41,57,76,87,91). Разработано множество методов системного и локального воздействия на патологическую ткань. Однако, к сожалению, процент низкой эффективности остается достаточно высоким. Неадекватный выбор лечения, развитие осложнений приводят к неудовлетворительным косметическим и функциональным результатам (1,5, 7,8,14,17,18,23,49,88).

Основными направлениями лечения являются системное воздействие на ангиогенез и локальное воздействие на патологическую ткань. Системная фармакологическая терапия осуществляется кортикостероидами (топическими, вводимыми внутрь поражения или пероральными), рекомбинантным интерфероном, цитостатиками, β -адреноблокаторами. К локальным методам относятся оперативное удаление, криотерапия, электрокоагуляция, склерозирующая терапия, лазерная деструкция, рентгенотерапия, электрохимический лизис, СВЧ-деструкция, фотохромотерапия, эндоваскулярная окклюзия (4,5,8,14,15,19,20,29,31,62,87,91).

Перед началом лечения ряду пациентов необходима консультация смежных специалистов. Офтальмолог должен оценить состояние ребенка с сосудистой гиперплазией периорбитальной области, прежде всего с вовлечением верхнего века. Офтальмоскопия проводится для определения нарушений зрения, особенно астигматизма, и предотвращения депривационной амблиопии (45,61,66). Пациенты с быстро растущими очагами сосудистой гиперплазии, которые локализируются в области жизненно важных структур головы и шеи, особенно дыхательных путей и слухового канала, должны быть обследованы оториноларингологом. Дети с сегментарными поражениями в области подбородка имеют повышенную частоту сосудистых гиперплазий верхних дыхательных путей, и ранняя консультация при наличии некоторых симптомов (шумное дыхание или стридор) может предотвратить возможные осложнения в будущем (24, 59, 67,72).

Системное воздействие основано на ингибции факторов ангиогенеза. Первым рядом препаратов системной терапии долгое время являлись кортикостероиды, применяемые в лечении этой патологии с 1960 г. (5,6,7,17,50,52,63,70,75,78,91). Уровень чувствительности к ним, по разным данным, достигает от 30 до 80% (4,5,62,91). Побочными эффектами лечения являются временная недостаточность коры надпочечников, обратимая задержка роста, снижение иммунитета, появление вторичных признаков катаракты, повышение артериального давления, патология ЖКТ, отек Квинке (8,11,19,20,91). По мнению некоторых исследователей, гормональная терапия является вспомогательным методом ввиду недостаточной эффективности (полное излечение отмечается лишь у 2–30% детей) и необходимости сочетания с другими методами (4,15,26,29,91,38,67,70,76).

Использование рекомбинантного интерферона-альфа основано на способности препарата уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток путем down-регуляции фактора роста фибробластов. Применение интерферона-альфа может быть чревато развитием спастической диплегии, которая отмечается, по разным данным, в 5–30% случаев. Могут наблюдаться и другие обратимые, побочные эффекты в виде лихорадки на протяжении первых недель лечения, анемии, нейтропении, повышения печеночных трансаминаз (33,38,46,86,92).



Рис. 6 (а, б). Пациент Н., 3 мес. Диагноз: сосудистая гиперплазия в области верхней губы и щеки справа; а) до лечения, б) тот же больной после месяца приема преднизолона

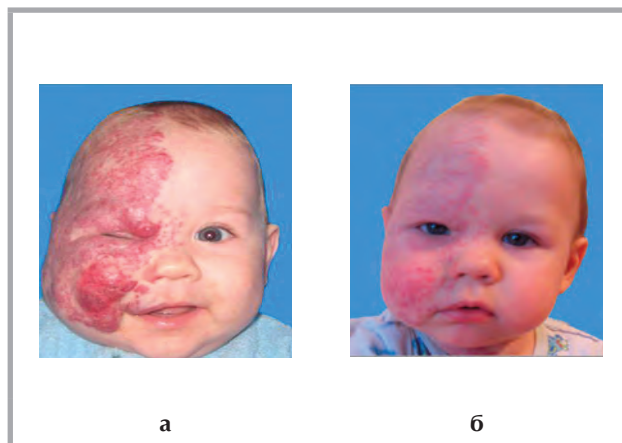


Рис. 7 (а, б). Пациент Т., 4 мес. Диагноз: сегментарная гиперплазия; а) до лечения, б) тот же больной после 8 месяцев приема пропранолола

По данным некоторых исследователей, при стероидо не чувствительных образованиях альтернативой интерферону могут быть цитостатики, в частности винкристин, в низкодозовых высокочастотных режимах — 0,5 мг/м² или 0,025 мг/кг/нед у детей весом менее 20 кг либо циклофосфамид коротким курсом в дозе 10 мг/кг/сут. (39,53,71,91). Однако, эти препараты не нашли широкого применения в связи с выраженной нейротоксичностью. Винкристиновые нейропатии проявляются чувствительными, иногда двигательными расстройствами, возможны сенсорно-двигательные расстройства, судороги, психические нарушения, лейкопения. Наиболее частым и серьезным осложнением является паралитическая кишечная непроходимость. При отмене препарата или снижении дозы нейропатии, индуцированные винкристином, в большинстве случаев исчезают (55,57,69,79,82,90,91).

В связи с побочными эффектами, которые развиваются при проведении терапии кортикостероидами, интерфероном и цитостатиками, значительный интерес вызывают исследования, связанные с использованием селективного β -адреноблокатора пропранолола в лечении детей с так называемыми детскими гемангиомами.

В 2008 г. во Франции экспертная группа во главе с Christine Leaute-Labreze впервые сделала доклад об эффективном использовании пропранолола у 11 детей грудного возраста с быстрорастущими гемангиомами критических локализаций, не подлежащими хирургиче-

скому лечению. В последующем лечение пропранололом было успешно проведено еще 21 ребенку. Терапия проводилась в начальной дозе 0,5 мг/кг/сут с повышением дозы до 2 мг/кг/сут (37,70,75,88,91).

В Великобритании совместно с кардиологами разработан протокол лечения, согласно которому доза препарата титруется до 1 мг/кг три раза в сутки, в соответствии с рекомендациями пропранолол следует применять в начальной дозе 0,16 мг/кг массы тела, при нормальной гликемии и отсутствии нарушений витальных функций доза препарата увеличивается до 0,67 мг/кг, не превышая 2,0 мг/кг/сут в три приема. В последующем доза постепенно снижается в течение двух недель (70).

К побочным эффектам пропранолола относятся брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия, обусловленные редукцией липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза (37,84,85,88,89). Рекомендуется избегать применение пропранолола у новорожденных первой недели жизни, так как они склонны к спонтанной гипогликемии в адаптационном периоде (36,84,88).

Описаны случаи эффективного применения другого β -адреноблокатора — ацебутола в дозировке 10 мг/кг/сут. Однако после отмены данного препарата отмечалось появление отека в области патологического образования, что потребовало пролонгации лечения до возраста 1 год (37,56).

В настоящее время лечение пропранололом является терапией первой линии при сосудистых гиперплазиях.

Среди наиболее распространенных методов воздействия на патологическую ткань в очагах сосудистой гиперплазии можно назвать следующие: склерозирование (14, 19, 29), криодеструкция (1,7,6,8,15), сочетание крио- и склерозирующей терапии (4, 14, 17), СВЧ-воздействие (7,20, 26), рентгенотерапию (7, 28) и лазерное воздействие (10, 13, 31, 35,73). Необходимо отметить, что большинство методов агрессивны, не учитывают возможность самопроизвольной инволюции, далеко не всегда останавливают рост поражения и его уменьшение.

Криотерапия, которая проводится снегом угольной кислоты или жидким азотом (6, 7, 23), требует проведения нескольких процедур, не сокращает объем поражения, не препятствует дальнейшему росту, оставляет рубцы большие, чем могли бы возникнуть при самостоятельной инволюции. При использовании на волосистой части головы вызывает алопецию.

Характерно, что на 19-м форуме ISSVA (Мальме, 2012), где было сделано более 130 докладов, не было ни одного доклада о проведении криодеструкции. Это наглядно показывает отношение мирового сообщества специалистов к данному методу.

Методика склеротерапии заключается во введении в ткань сосудистого образования склерозанта — раствора, который вызывает раздражение тканей, являясь тромбообразующим агентом, и провоцирует развитие воспалительной реакции, приводящей к фиброзу и облитерации. Из склерозирующих веществ чаще всего используют 70% и 96% этиловый спирт, фибро-вейн, ОК-432, хининуретан и горячий (около 100°C) физиологический раствор (7,17,20).

Метод агрессивный, требует неоднократного проведения, однако, эффективность его невелика, так как в тканях сосудистой гиперплазии нет субстрата (сосудов с дилатированным просветом), на который направлено действие склерозирующих агентов.

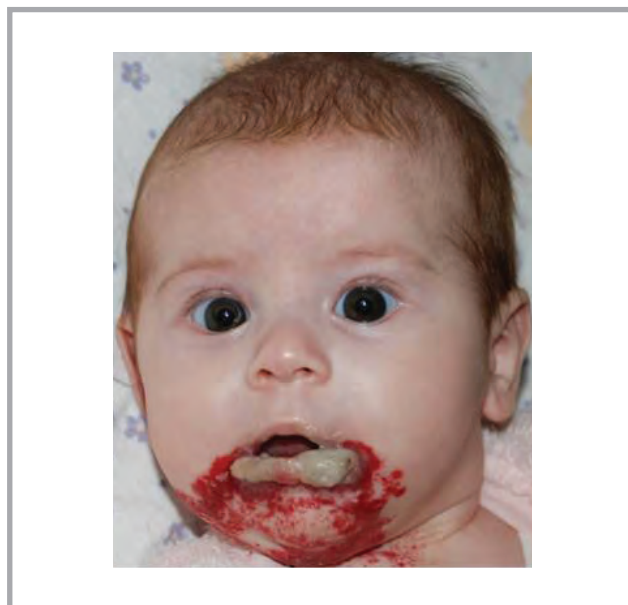


Рис. 8. Пациент Н., 2 мес. Диагноз: сегментарная гиперплазия. Больной после криовоздействия

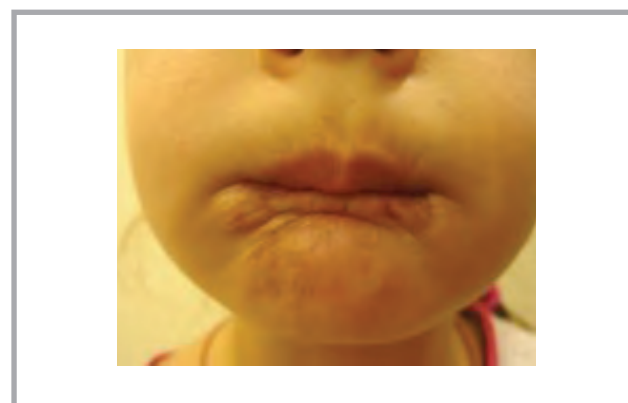


Рис. 9. Пациент И., 3г. Диагноз: дефект и рубцовая деформация нижней губы после рентгенотерапии

Лучевое лечение, как правило, используется при сосудистых образованиях сложных анатомических локализаций, в первую очередь таких областей, как орбита или ретробульбарное пространство. Лучевая терапия до сих пор применяется также при большой площади поражения. Для лечения применяется короткодистанционная рентгенотерапия. Разовые очаговые дозы облучения составляют от 0,8 до 1,6 Гр, в зависимости от возраста ребенка; суммарные очаговые дозы — до 2-8 Гр. (7,14,27,28,54).

Могут появляться осложнения в виде атрофии кожного покрова, дисколорации кожи, появления телеангиоэктазий, нарушения зрения, дефектов тканей, изменения скелета.

Использование лазеротерапии в настоящее время в большинстве случаев считается неоправданным ввиду низкой проникающей способности лазерных лучей (0,75–1,2 мм). К тому же лазерное воздействие несет риск развития осложнений, таких как рубцевание, изъязвление, кровотечение, гипопигментации, которые могут приводить к худшим результатам по сравнению с ди-

намическим наблюдением без лазеротерапии (12,13,24, 35, 73,89). С другой стороны, воздействие лазером на небольшие поверхностные образования и его совместное применение с фармакологическими методами позволяет достичь хороших эстетических результатов, что было продемонстрировано многими клиницистами на 19 конгрессе по изучению сосудистых аномалий в Мальме, 2012 (51,60,74).

Наиболее эффективными, как с точки зрения теории селективного фототермолиза, так и на практике, оказались импульсные лазеры желтого света — лазер на красителях с ламповой накачкой (FlashlampPulsedDyeLaser — FPDЛ) и лазер на парах меди (CopperVaporLaser — CVL). Иногда для лечения сосудистых поражений кожи применяется неодимовый лазер на гранате (Nd:YAG), с нелинейным кристаллом титанил фосфата калия (KTP) лазер. По последним данным, наиболее оправданным является применение лазерной терапии при небольших очагах сосудистой гиперплазии в стадии активного роста и при коррекции резидуальных проявлений (2,5,19,24,31, 35,48,57, 68,73,83,90).

Одним из широко распространенных методов лечения является хирургический. Чаще всего этот метод применяется в стадии инволюции, когда остаются дефекты кожи (31,54). Атрофические и гипертрофические рубцы, участки растянувшейся, потерявшей эластичность кожи, а также остаточная фиброзно-жировая ткань приводят к значительным эстетическим и функциональным нарушениям. Преимущество хирургического лечения именно на стадии инволюции обусловлено уменьшением риска кровотечения и потенциально меньшим размером поражения в связи с естественным течением (9, 31,54,78,93,94).

Хирургическое удаление очага гиперплазии в активной стадии потенциально опасно, так как связано с риском повреждения важных анатомических структур, связанных с очагами гиперплазии, возможностью продолженного роста после операции, образованием патологических рубцов. Преимуществами раннего хирургического вмешательства являются предупреждение осложнений (при критической локализации), сохранение зрения (при локализации в периорбитальной области), уменьшение негативного психологического эффекта, связанного с тяжелыми косметическими нарушениями, в раннем детстве. Еще одним преимуществом является использование естественной растянутой кожи для первичного закрытия дефекта после удаления и использование относительно аваскулярной поверхности кожи, окружающей растущий очаг гиперплазии (4,19,43,45,57,76,77,80,93,94). Целесообразно применять хирургическое лечение на стадии

активного роста при небольших поражениях некритической локализации.

Использование современных хирургических инструментов, которые одновременно могут коагулировать рассекать ткани (лазерный, радиочастотный скальпели), уменьшают риск кровотечений и расширяют возможности метода.

В настоящее время в клинике детской ЧЛХ и стоматологии ЦНИИС и ЧЛХ используются следующие методы лечения: динамическое наблюдение, медикаментозная терапия, хирургическое лечение. Для выбора метода лечения необходимо учитывать возраст больного, локализацию, размеры и стадию клинических проявлений сосудистой гиперплазии.

Разработан алгоритм лечения детей в зависимости от вышеперечисленных параметров (рис.10).

В стадии начальных проявлений при отсутствии активного роста и небольшой площади поражения (фокальная форма) осуществляется динамическое наблюдение со сроком контроля каждые 2 недели. Если отмечается активный рост поражения, необходимо приступить к медикаментозной терапии, лазерному или хирургическому лечению. В случаях некритической локализации пациенту с небольшим фокальным очагом сосудистой гиперплазии можно предложить хирургическое лечение в качестве терапии первой линии. При сегментарном поражении рекомендуется начинать медикаментозную терапию, так как раннее начало лечения способствует лучшему результату.

В стадии активного роста возможны следующие варианты. Детям с гиперплазиями, протекающими с осложнениями, — медикаментозное лечение с последующей (по необходимости) хирургической коррекцией. При неосложненных поражениях небольшой площади целесообразно прибегать к хирургическому удалению или лазерной терапии, при сегментарных поражениях —

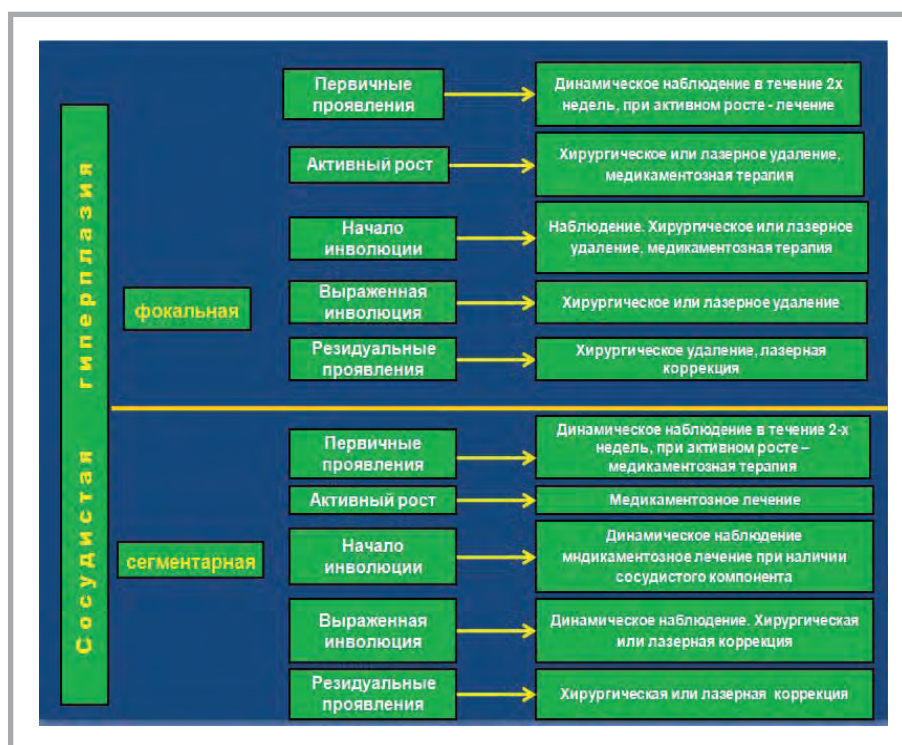


Рис. 10. Алгоритм лечения пациентов с гиперплазиями кровеносных сосудов в челюстно-лицевой области

к медикаментозной терапии.

В стадии начала инволюции рекомендации состоят в следующем. При наличии сосудистого компонента показана медикаментозная терапия для ускорения инволюции. При небольших по объему гиперплазиях рекомендуется хирургическое лечение.

В стадии выраженной инволюции возможно применение следующих подходов к лечению. Сегментарные

поверхностные очаги сосудистой гиперплазии – динамическое наблюдение, лазерная коррекция. Фокальные очаги гиперплазии – хирургическое удаление.

Стадия резидуальных проявлений характеризуется следующими признаками: наличием избытка фиброзно-жировой ткани, рубцами, атрофичной кожей, варикозом оставшихся отводящих сосудов. Используется хирургическая или лазерная коррекция.



Рис. 11 (а, б). Пациент К., 3 г. Диагноз: гиперплазия в лобной области (стадия выраженной инволюции; а) до лечения; б) тот же пациент через 6 месяцев после хирургического лечения

В заключение необходимо еще раз отметить, что лечение детей с сосудистыми гиперплазиями в челюстно-лицевой области должно проводиться дифференцированно, с учетом возможности самопроизвольной инволюции. Выбор метода лечения определяется возрас-

том больного, стадией поражения (первичные проявления, активный рост, начало инволюции, выраженная инволюция, резидуальные проявления), локализацией и размером (сегментарное или фокальное). При лечении должны использоваться наиболее щадящие методы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ан В.В. Крихирургическое лечение множественных гемангиом кожи. Дисс.канд.мед.наук, Н.Новгород, 2007
2. Бельшьева Т.С. Опухоли и пороки развития кожи у детей: состояние дел в РФ, опыт лечения в НИИ ДОГ РОНЦ, пути развития. Доклад на международной конференции с практическим курсом в рамках V съезда детских онкологов России: Опухоли и пороки развития кожи у детей (клиника, диагностика, лечение). Москва, 07.06.2012.
3. Буторина А.В., Шафранов В.В. Гемангиомы. Конспект врача. Медицинская газета 2000, №26.
4. Буторина А.В., Шафранов В.В. Современное лечение гемангиом у детей. Лечащий врач. — 1999. — № 5. — С. 61-64.
5. Буторина А.В., Поляев Ю.А., Шафранов В.В., Вельская Ю.И., Воздвиженский И.С. Гормональное лечение обширных и глубоких гемангиом у детей. Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2004. - Т. 3, №2. — С. 55-58
6. Буторина А.В. Выбор метода лечения гемангиом у детей : автореф. дис.канд. мед. наук. Москва, 1998. - 75с.
7. Буторина А.В., Поляев Ю.А. Новые технологии в лечении гемангиомы кожи у детей. Детская больница. М., 2001. - № 1. — с. 44-48
8. Голованов В.Н., Клинико-морфологическая характеристика гемангиом и особенности их криотерапии дисс. канд.мед. наук, Красноярск, 2005 год
9. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф.Дронова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009, 1053 с.
10. Досмухамедова, Л.В. Высокоэнергетические лазеры в лечении поверхностных гемангиом у детей : автореф. дис. . канд. мед. наук / Л.В. Досмухамедова. Ташкент, 2003. — 16 с.
11. Казанова Н.И. Гемангиома полости носа и глотки (клиника, диагностика, лечение). Дисс....канд.мед.наук. Москва, 2008
12. Ключарева С.В. Лазерные технологии при лечении сосудистых дефектов кожи/С.В. Ключарева, И.В. Пономарев // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2005. т.№ 1.-С.47-52
13. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Лечение сосудистых новообразований кожи с помощью лазеров, Лечащий врач, №3, 2006 год, с. 62-65.

14. *Кожеевников Е.В., Маркина Н.В., Кожеевников В.А. и др.* Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей // *Детская хирургия.* — 2009. — № 6. — С. 31-34.
15. Комбинированное лечение гемангиом и доброкачественных образований кожи у детей: Метод. рек. [для врачей — дет. хирургов, дерматологов, онкологов, косметологов] / *Сост.: В.В. Шафранов, В.А. Кожеевников.* — М., 1994. — 13 с.
16. *Лебкова Н. П., Кодрян А. А.* О гистогенезе и механизме регрессии врожденных гемангиом кожи у детей // *Архив патол.*, 1997, вып. 3. с. 44-50.
17. *Маркина Н.В.*, Лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей с применением метода одномоментного склерозирования и криодеструкции, дисс.канд.мед.наук, Омск, 2009
18. *Надточий А.Г., Рогинский В.В., Григорьян А.С., Ковязин А.В.* Размышления о биологической сущности инфантильных гемангиом Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2011.-N 6.-С.72-82
19. *Пащенко Ю.В., Вивчарук В.П., Пащенко К.Ю.* Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. Медицина неотложных состояний. 6 (37) 2011
20. *Разуваев С.Н.* Лечение гемангиом мягких тканей лица у детей методом СВЧ-криодеструкции в условиях поликлиники, дисс.канд.мед.наук, Москва, 2004
21. *Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С., Соколов Ю.Ю., Солдатский Ю.Л., Ковязин В.В.* Образования из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей — новый взгляд. *Стоматология* 2011. Т.90. №4. С.71-6.
22. *Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорьян А.С., и др.* Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей.// *Стоматология детского возраста и профилактика.*- 2010.- Т. IX, № 1(32).- С. 56 — 61.
23. *Сай И.Б., Богомолец О.В.* Опухоль детского возраста. Новое в диагностике и лечении гемангиом. *Косметолог* № 1 (15), 2010. С. 25-28.
24. *Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К.* Подкладочная гемангиома как причина стеноза гортани у детей раннего возраста // *Вестник оториноларингологии.* 1997. № 6. С. 19 — 21.
25. *Солдатский Ю.Л., Шехтер А.Б., Понкратенко А.Д., Малышев В.Н.* Изучение криовоздействия и лазерной деструкции на экспериментальную модель сосудистой опухоли человека. *Вестник оториноларингологии.* — 1995. — № 2. — С. 10
26. *Соловьева Н.Н.* Возможности СВЧ-деструкции в лечении больных детей с обширными гемангиомами сложной анатомической локализации. Дисс...канд.мед.наук. Москва, 2006
27. *Трофимов А.Э.* Применение метода электрохимического лизиса в комплексном лечении сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области у детей. Дисс.канд.мед.наук Москва, 2011
28. *Шафранов В. И соавт.* Гемангиомы у детей. Конспект врача. *Медицинская газета* №26, 2000;
29. *Шафранов В.* Лечение гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // *Врач.* — 1996. — № 9. — С. 17-18.
30. *Шафранов В.* Спонтанный регресс гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // *Врач.* 1997.—№4.—С.16-17.
31. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg.* Apr 1997;99(5):1301-8
32. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients.// *Plast Reconstr Surg.* 1997 Apr;99(5):1301-8.
33. *Ashcraft K.W.* Pediatric surgery / Ed. by K.W. Ashcraft, G.W. Holcomb, J.P. Murphy. — 4th ed. — Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS, 2005. — 1163 p.
34. *Batta K, Goodyear H, Moss C, Williams H, Hiller L, Waters R.* Randomized controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: Results of 1-year analysis. *Lancet* 2002, 360:521-527.
35. *Batta K,* Chapter 64. Infantile Hemangiomas and Port-Wine Stains. *Evidence-Based Dermatology.* Second edition. DOI: 10.1002/9781444300161.ch64
36. *Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondrejchak S., Powell J.* Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec;28(6):649-54.
37. *Bigorre M.* Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma / M. Bigorre, A. K. Van Kien, H. Valette // *Plast Reconstr Surg.* — 2009. — Vol. 123, Issue 6. — P. 195-196.
38. *Blei F, Isakoff M, Deb G.* The response of parotid hemangiomas to the use of systemic interferon alfa-2a or corticosteroids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Aug;123(8):841-4.
39. *Boon L.M., Bataille A.C., Bernier V., Vermeylen C., Verellen G.* Medical treatment of juvenile hemangiomas. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006 Aug-Oct;51(4-5):310-20.
40. *Boscolo E, Bischoff J.* Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis.* 2009;12(2):197-207.
41. *Bruckner A.L., Frieden I.J.* Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:671-82
42. *Bruckner A.L., Frieden I.J., Esterly N.B.* Infantile hemangiomas and other vascular tumors. In: *Textbook of Pediatric Dermatology* (Harper J, Oranje A, Prose N), 2nd edition, Vol. 2. Oxford: Blackwell Publishing, 2006, p. 1175 — 200.
43. *Buckmiller LM.* Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004(12):476-487.
44. *Ceisler E.J., Santos L., Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(1):1-9.
45. *Ceisler EJ, Santos L, Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(1):1-9.
46. *Chao Y.H., Liang D.C., Chen S.H. et al.* Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int.*-2009, vol.51, №4: 469-73
47. *Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK.* Infantile Hemangioma: Clinical Assessment of the Involuting Phase and Implications for Management. *Plast Reconstr Surg.* 2012 May 9. [Epub ahead of print] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575857>)
48. *David LR, Malek MM, Argenta LC.* Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated hemangiomas: A review of 78 patients. *Br J Plast Surg.* 2003;56(4):317-327.
49. *Dickinson P., Christou E.* A prospective study of Infantile Hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):663-669.
50. *Drolet B.A., Esterly N.B. Frieden I.J.* Hemangiomas of Infancy// *New Engl J Med.* 1999. V.341, p.173-80.
51. *Eivazi B, Ardelean M, Bdumler W, Berlien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA.* Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Feb;266(2):187-97.
52. *Enjolras O, Mulliken JB.* Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375 — 423
53. *Enjolras O, Breviure G.M., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varrotti E., Soupre V., Picard A., Leverger G.* Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004 Feb;11(2):99-107.
54. *Enjolras O., Wassef M., Chapot R.* Color atlas of vascular tumors and vascular malformations., Cambridge University Press, 2007, p.6

55. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, et al. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg.* 2004;57(2):168-171.
56. Francis C., Dunn A, KaratsonyiA., Nazarian-Mobin S., Gutierrez Y., Anselmo D., Panossian A. Efficacy of Acebutolol for the Treatment of Infantile Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
57. Frieden I.J., Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol.* Oct 1997;37(4):631-7
58. Frieden I.J., Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(5):383-406
59. Froehlich P, Seid AB, Morgon A. Contrasting strategic approaches to the management of subglottic hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;36(2):137-146.
60. Gerd M. IPL treatment of Vascular Malformation and tumours with emphasize of Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
61. Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin.*1992;10(4):653-661
62. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* Mar 18 2010;362(11):1005-13
63. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jan;113(1):53-60.
64. Greene AK. Vascular Anomalies: current overview of the field. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 1 – 5.
65. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698–703.
66. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, et al. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol.* 1994;38(5):399-426.
67. Hawkins DB, Crockett DM, Kahlstrom EJ, et al. Corticosteroid management of airway hemangiomas: long-term follow-up. *Laryngoscope.* 1984;94(5 Pt 1):633-637
68. Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: An evaluation of 617 cases. *Lasers Surg Med.* 2001;28(3):273-277.
69. Holland K.E., Drolet B.A. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1069–83.
70. Holmes W.J., Mishra A., Gorst C., Liew S. Propranolol as First-Line Treatment for Infantile Hemangiomas // *Plastic & Reconstructive Surgery.* — January 2010. — Vol. 125, Issue 1. — P. 420-421.
71. Hoyoux C. Vincristine treatment for management of alarming hemangiomas in infancy *Rev Med Liege.* 2008 Jan;63(1):14-7.
72. Hughes CA, Rezaee A, Ludemann JP, et al. Management of congenital subglottic hemangioma. *J Otolaryngol.*1999;28(4):223-228.
73. Ioannis Vlachakis, Stefanos Gardikis, Eleni Michailoudi, Georgios Charissis Treatment of hemangiomas in children using a Nd:YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. *BMC Pediatrics* 2003, 3:2-7
74. Klein A. Laser treatment of infantile hemangiomas. 19 ISSVA-Workshop on vascular anomalies
75. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* Jun 12 2008;358(24):2649-51
76. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J. of the Eur. Ac. Of Derm. And Vener.* 2011
77. McHeik JN, Renauld V, Duport G, et al. Surgical treatment of haemangioma in infants. *Br J Plast Surg.* 2005;58(8):1067-1072.
78. McHeik JN, Surgical Treatment of hemangioma in infants, *Br. J Plast Surg* 2005; 58;1067-72;
79. Moore J, Lee M, Garzon M, et al. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1273-1276.
80. Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: The smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(5):1544-1555.
81. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Mar;69(3):412-22.
82. Perez Payarols J, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert C. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med.* 1995;333(1):369.
83. Poetke M, Philipp C., Berlien H.P. Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser for Hemangiomas in Infancy. Treatment of Superficial vs Mixed Hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2000;136(5):628-632
84. Prashanth G.P. How «unsafe» is propranolol when used in the treatment of infantile hemangioma? *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):854-5
85. Putgen K., Schneider J., Walker S., Cohen B., Bauman N. Cardiovascular and Blood Glucose Parameters in Infants initiated on Propranolol for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
86. Ricketts R.R., R.M.Hatley, B.J.Corden, H. Sabio, C.G. Howell Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg.* 1994 June; 219(6): 605–614.
87. Sie K.C., Tampakopoulou D.A. Hemangiomas and vascular malformations of the airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(1):209-220.
88. Siegfried E. C., William J. K., Saadeh Al-Jureidini. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2846-2847.
89. Siegfried E.C., Leslie P. L. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations *Ped. Derm.* — 2009. — Vol. 26. Issue 5— P. 610-614.
90. Smolinski K.N., Yan A.C., Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clin Pediatr.* 2005;44:747-766.
91. Tinte Itinteang, Aaron H. J. Withers, Philip Leadbitter, Darren J. Day, Swee Thong Tan. (2011) Pharmacologic Therapies for Infantile Hemangioma: Is There a Rational Basis? *Plast.andReconstr. Surg.* 2011, 128:2, 499-507
92. Tryfonas G.I., Tsikopoulos G., Liasidou E., Gavopoulos S., Georgakis G., Badouraki M., Soutanides C. Conservative treatment of hemangiomas in infancy and childhood with interferon-alpha 2a. *PediatrSurgInt.* 1998 Oct;13(8):590-3.
93. Wai-Yee Li, Guide to early Surgical Management of lip hemangiomas Based on our experience of 214 cases, *Plast.andReconstr. Surgery,* vol.128,№5, Nov 2011,
94. Warren SM The subunit approach to nasal tip hemangiomas. *PlastReconstrSurg;* 2002; 109;25-30
95. Weibel L. Vascular anomalies in children. *Vasa* 2011; 40: 439 – 447

НОВОЕ

КЛАССИФИКАЦИЯ

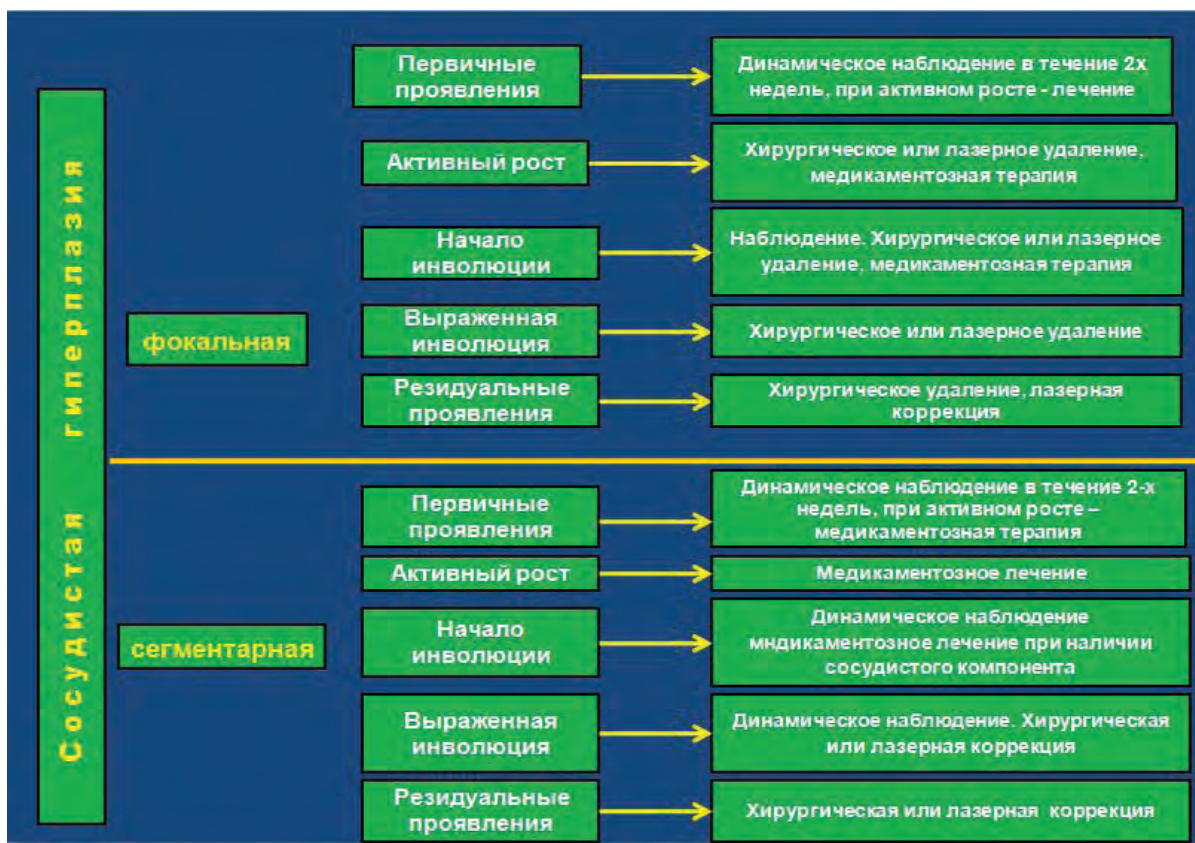
Классификация патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей (2011)

1. Неопухольевые сосудистые образования
 - А) Сосудистые гиперплазии
 - стадия первичных проявлений
 - стадия активного роста
 - стадия начала инволюции
 - стадия выраженной инволюции
 - стадия резидуальных проявлений
 - Б) Сосудистые мальформации (синдромальные и несиндромальные)
 - капиллярные
 - артериальные
 - венозные
 - смешанные
 - артериовенозные соустья
2. Сосудистые опухоли
 - А) Доброкачественные
 - капиллярная гемангиома
 - ангиофиброма
 - другие
 - Б) Злокачественные
 - ангиосаркома
 - гемангиоэндотелиома
 - другие

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ: КОМПЬЮТЕРНАЯ КАПИЛЛЯРОСКОПИЯ



АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГИПЕРПЛАЗИЯМИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ



ГИПЕРПЛАЗИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ (СТАДИИ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

| Стадии процесса | Клиническая картина | УЗИ | Капилляроскопия | Гистология | GLUT |
|-------------------------|---------------------|-----|-----------------|------------|------|
| Начальные проявления | | | | | |
| Активный рост | | | | | |
| Начало инволюции | | | | | |
| Выраженная инволюция | | | | | |
| Резидуальные проявления | | | | | |

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

АДЕКВАТНЫЕ ПОДХОДЫ

ДИАГНОСТИКА

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ОСЛОЖНЕНИЙ



ПОСЛЕДСТВИЯ

Криодеструкции

Склеротерапии

Лучевой
терапии

СВЧ
терапии

НЕТ

НЕАДЕКВАТНЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ

~~КРИОДЕСТРУКЦИЯ~~

~~СКЛЕРОТЕРАПИЯ~~

~~ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ~~

~~СВЧ ТЕРАПИЯ~~

~~ЭЛЕКТРОИМЛИЗИС~~

~~ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ
ОККЛЮЗИЯ~~

ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Сотрудничество e-mail: childface@mail.ru
2. Пересмотр МКБ-10 (раздел сосудистых аномалий)
3. Расширение исследований (молекулярная генетика, электронная микроскопия, лазерная капилляроскопия, исследование эндотелиальных функций, др.)

РОССИЙСКО-ФРАНЦУЗСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

(КРУГЛЫЙ СТОЛ – 2011)



| Итоговая декларация | Déclaration finale |
|--|---|
| <p>25 апреля 2011 года в г. Москве (Российская Федерация) на базе ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ, состоялся российско-французский научный форум «Сосудистые поражения челюстно-лицевой области», на котором были рассмотрены вопросы, касающиеся биологической сущности сосудистых образований челюстно-лицевой области у детей. Российской стороной было высказано и обосновано мнение о том, что наиболее распространенная форма сосудистых поражений у детей, т.н. «инфантильная гемангиома», является не истинной сосудистой опухолью, а сосудистой гиперплазией. Предложено изучить вопрос о включении в биологическую классификацию сосудистых поражений (ISSVA 1996) наряду с сосудистыми мальформациями и сосудистыми опухолями отдельный класс сосудистых поражений – сосудистые гиперплазии. Данное направление признано интересным и заслуживающим проведения дальнейших совместных исследований. Необходимо представить новую классификацию на следующей встрече международной ассоциации ISSVA в 2012 с целью обсуждения гипотезы на международном уровне.</p> <p>От российской стороны:</p> <p>Проф. В.В. Рогинский Проф. А.Г. Надточий Проф. А.С. Григорян Проф. Ю.Ю. Соколов Проф. О.З. Топорный д-р В.А. Ковалев</p> <p>От Французской стороны:</p> <p>Проф. Арно Пикар Д-р Вероник Супр Д-р Патрик А. Динер Д-р Фредерик Зазурка</p> | <p>Le 25 avril 2011 s'est tenue à Moscou (Fédération de Russie) à l'Institut Central de Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale un forum scientifique russo-français dédié aux lésions vasculaires de la sphère maxillofaciale. Durant ce forum, il a été question de l'origine biologique de ces lésions chez l'enfant. Les participants russes ont défendu l'opinion selon laquelle la forme la plus commune de ces lésions chez l'enfant, i.e. l'hémangiome infantile, n'est pas une tumeur vasculaire au sens strict mais une hyperplasie vasculaire secondaire à une hypoxie. La classification ISSVA 1996 a ainsi été discutée en fonction de ces données biologiques afin d'y inclure les hyperplasies vasculaires au même titre que les malformations vasculaires et les tumeurs vasculaires. Cette approche prometteuse a été acceptée comme une direction future appelant à des investigations ultérieures. Il serait souhaitable de présenter cette nouvelle classification à la prochaine réunion de l'ISSVA en 2012 afin d'en discuter le principe sur le plan international.</p> <p>Participants russes:</p> <p>Pr. V.V. Roginsky Pr. A.G. Nadochiy Pr. A.S. Grigorian Pr. U.U. Sokolov Pr. O.Z. Topornitsky d-r V.A. Kovalev</p> <p>Participants français:</p> <p>Pr. Arnaud Picard Dr. Véronique Soupre Dr. Patrick A. Diner Dr. Frédéric Zazurka</p> |



МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЙ ИЗ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ У ДЕТЕЙ ДОЛОЖЕНА НА ФОРУМЕ СТАР (СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ РОССИИ (2011))

1

Резолюция

27 сентября 2011 года состоялось заседание рабочей группы Стоматологической Ассоциации России (СтАР) в составе:

Чл.-корр.РАМН проф. Давыдов Б.Н., профессор Иванов С.Ю., проф. Дробышев А.Ю., проф. Неробеев А.И., проф. Топольницкий О.З.

Рабочей группе была представлена классификация сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей.

Классификация была подготовлена мультидисциплинарной группой авторов: д.м.н., проф. Рогинский В.В., д.м.п., проф. Надточий А.Г., д.м.л., проф. Григорян А.С., д.м.н., проф. Соколов Ю.Ю., д.м.н., проф. Солдатский Ю.Л., к.м.н, доц. Ковязин В.А., доложена на Ученом Совете ЦНИИС и ЧЛХ (11.05.2011) и опубликована в рецензируемых научных журналах (Стоматология детского возраста и профилактика. 2010. Т.9. №1. С.56-61; Стоматология. 2011. Т.90. №4, С.71-6), обсуждена на российско-французском научном форуме «Сосудистые поражения челюстно-лицевой области» (25 апреля 2011 года).

Участники форума одобрили классификацию и рекомендовали представить ее на обсуждение Международной Сосудистой Ассоциации (ISSVA).

Рабочая группа констатирует, что проведенные в течении нескольких лет исследования сосудистых поражений челюстно-лицевой области у репрезентативной группы больных (более 1000 пациентов) с ретроспективным анализом и изучением научной литературы, позволило выделить из общей группы сосудистых поражений (т.н. гемангиом) три различных класса поражений: гиперплазии, мальформации, опухоли.

При этом отмечается, что класс гиперплазий, который определен в классификации как самостоятельная нозология, выявлен впервые в мировой практике.

Ранее эти поражения рассматривались в группе т.н. инфантильных гемангиом.

Также установлено, что истинные гемангиомы (опухоли) являются самым редким видом сосудистого поражения челюстно-лицевой области. На первом месте по частоте встречаемости стоят гиперплазии, на втором – мальформации и только на третьем месте- истинные гемангиомы.

В представленной классификации, которая по своей сути является клинко-биологической, систематизированы все основные типы гиперплазий и мальформаций, а в разделе опухолей – классификация является открытой для внесения в нее дополнений.

Данная классификация предназначена для клиницистов и может помочь выбору адекватной тактики наблюдения и лечения в этой социально значимой группе пациентов.

Рабочая группа рекомендует адаптировать данную классификацию в клиническую практику для верификации диагнозов во всех возрастных группах пациентов, внедрить ее в учебный процесс.

Рекомендуется рассмотреть данную классификацию на форуме Международной Сосудистой Ассоциации (ISSVA) в Мальме (Швеция) в июне 2012 года.

Чл.-корр.РАМН профессор

Профессор

Профессор

Профессор

Профессор

Профессор

Профессор

Давыдов Б.Н.

Иванов С.Ю.

Дробышев А.Ю.

Неробеев А.И.

Топольницкий О.З.

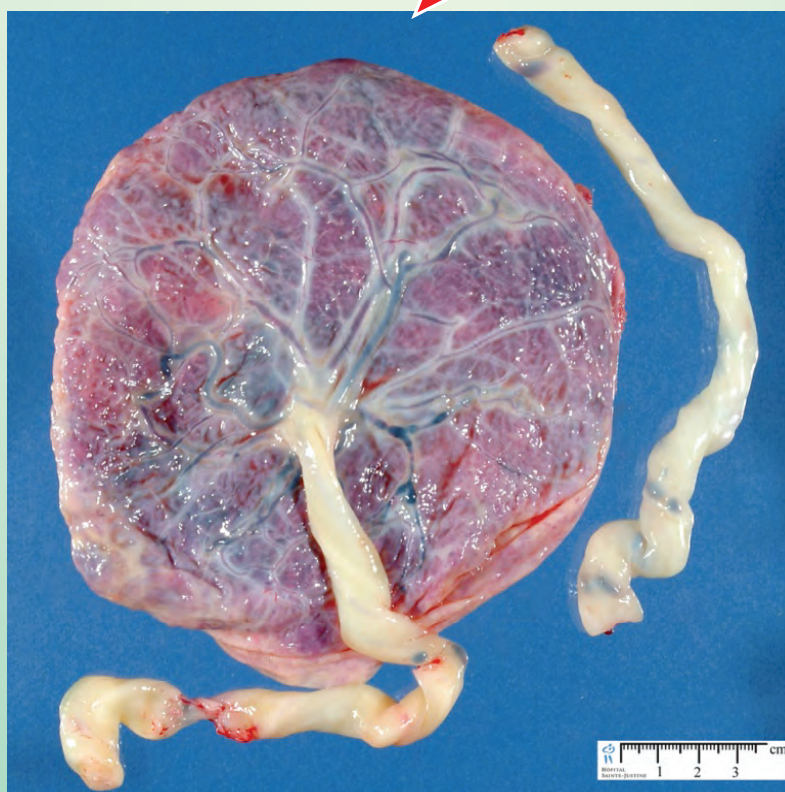
Тарасенко С.В.

Медведев Ю.А.

ГИПЕРПЛАЗИЯ



**Ближайшие
Аналоги**





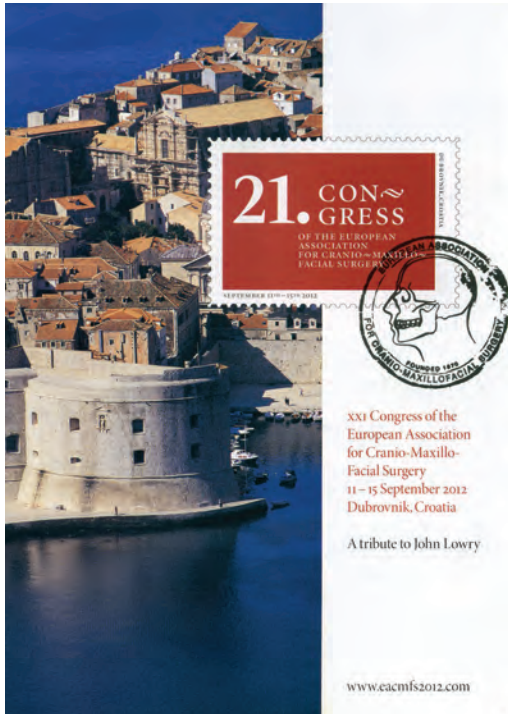
**Center
for Analysis
of Substances**
www.casmos.ru

We produce high quality equipment
for medical diagnostic during 15 years

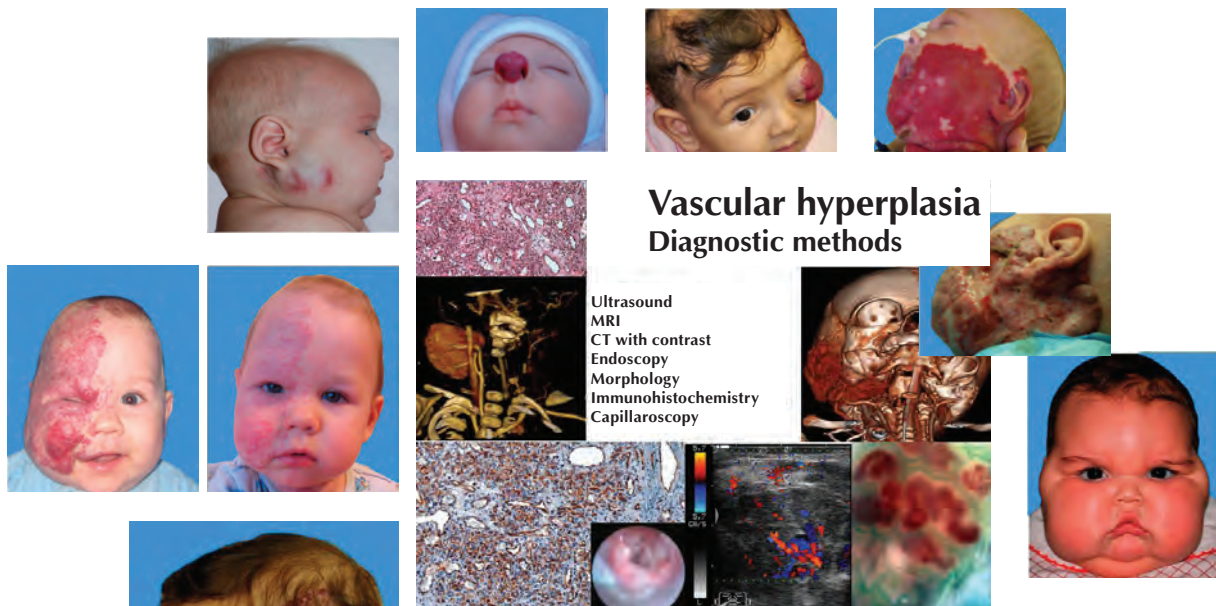
EQUIPMENT FOR DETAILED BLOOD MICROCIRCULATION RESEARCH



Manufacturer: Center for Analysis of Substances (CAS) Joint-Stock Company
1/4, Sretensky blvd., Moscow, Russia, 107045
Tel./fax: +7 (495) 628-65-93
www.casmos.ru, e-mail: sales@casmos.ru



Special issue of the Journal is devoted to the discussion
on the biological nature
of the so-called
“Infantile and congenital hemangiomas”,
which
are not vascular tumors, but
hyperplasia of blood vessels



Vascular hyperplasia
Diagnostic methods

Ultrasound
MRI
CT with contrast
Endoscopy
Morphology
Immunohistochemistry
Capillaroscopy

! Our choice !

Modern pharmacological therapy (propranolol)

- ✓ Non-invasive method of treatment.
- ✓ Appropriate in lesions at critical sites.
- ✓ Appropriate at the stage of active growth (stops the growth), as well as at the stage of involution (speeds up the process of involution).



ISSN 0039-1735

СТОМАТОЛОГИЯ

SPECIAL ISSUE

SEPTEMBER 2012

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Evdokimov Alexander Ivanovich
1883-1979

EDITORIAL BOARD

Chief Editor Kulakov A.A.
Deputy Chief Editor Makeeva I.M.
Executive Secretary Grudyanov A.I.

Abakarov S.I., Alimsky A.V., Balin V.N., Borovsky E.V., Vagner V.D.,
Gvetadze R.Sh., Grigoryan A.S., Grigoryanz L.A., Davidov B.N.,
Kolesnik A.G., Lebedenko I.Y., Maksimovskaya L.N., Olesova V.N.,
Persin L.S., Roginsky V.V., Ryakhovsky A.N.,
Semkin V.A., Trezubov V.N.

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Goppe V.I. (Khabarovsk)
Kozlov V.A. (St. Petersburg)
Levenez A.A. (Krasnoyarsk)
Ron G.I. (Ekaterinburg)
Rudko V.F. (Moscow)
Soloviev M.M. (St. Petersburg)
Sisolyatin P.G. (Novosibirsk)
Fedyayev I.M. (Samara)
Zimbalistov A.V. (St. Petersburg)

PBy the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation Journal «Stomatology» is included in the list of the leading peer-reviewed scientific journals and periodicals of the Russian Federation, which are recommended for the publication of the main results of the dissertation researches on the degrees of Doctor and Candidate of Science.

Ministry of Health
and Social Development of the Russian
Federation
Federal state budgetary institution
“Central Research Institute of
Dentistry and Maxillofacial Surgery”

“Stomatology” is a peer-reviewed
scientific and practical journal.
Founded in 1922.
“Stomatology” is referenced and
indexed in “Index Medicus”
and “Current Contents”

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

16 Timura Frunze street
119992 Moscow
Tel.: (495) 246-3482

Managing Editor
Druzhinina L.N.

Scientific Editor
Korolenkova M.V.

Index **71468**
for individual subscribers
Index **71469**
for companies and organizations

CONTENT:

| | |
|--|----|
| Key milestones of the study of vascular anomalies | |
| Classifications | 52 |
| Our publications | 54 |
| Articles for the XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (11—15 September 2012 Dubrovnik, Croatia) | |
| Why «Infantile and congenital hemangiomas» are not vascular tumors? (Nadtochy A.G., Roginsky V.V., Grygoryan A.S., Sokolov Y.Y., Soldatsky Y.L., Kotlukova N.P., Bliznyukov O.P.) | 59 |
| Diagnosis and clinical and morphological characteristics of the blood vessel hyperplasia of the maxillofacial region in children (Roginsky V.V., Kuzmenkova L.O., Bliznyukov O.P., Nadtochy A.G., Kotlukova N.P., Mustafina F.N., Repina E.A., Abramova E.A.) | 64 |
| Some aspects of the pathogenesis of blood vessel anomalies of the maxillofacial region in children according to computer capillaroscopy findings and morphological data (Mustafina F.N., Krechina E.K., Roginsky V.V., Bliznyukov O.P., Abramova E.A., Kuzmenkova L.O., Repina E.A.,) | 73 |
| Treatment strategy in children with vascular hyperplasias (the so-called infantile and congenital hemangiomas) of the maxillofacial region: the literature review and the results of own studies (Roginsky V.V., Repina E.A., Kotlukova N.P., Soldatsky Y.L., Pavelko G.A., Kuzmenkova L.O., Timofeeva M.Y., Abramova E.A.) | 77 |
| New | 86 |
| Results of the research | 88 |
| Cooperation | 89 |



Editor in Chief: Roginsky Vitaly Vladislavovich

PhD, Professor, Honored Science Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery & Dentistry at the Central Research Institute of Dentistry & Maxillofacial Surgery of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Laureate of the Russian Federation Government Award in the field of science and technique, winner of the

international award “Vienna Cup”, winner of “Profession - life” award, winner of the award of “Russian Innovation Contest”, a honorary member of the Tver State Medical Academy, a member of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, a member of the Academy of Pierre Fauchard An International Honor Dental Organization, the Chief Editor of the Journal « Pediatric and preventive dentistry».

KEY MILESTONES OF THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES

CLASSIFICATIONS

The term «hemangioma» was designated by Rudolf Virchow in 1864. Virchow proposed the first classification of hemangiomas and divided them with respect to their macroscopic structure, into simple, cavernous, and racemose.

All the subsequent classifications were based on the Virchow's classification, and were modified with consideration for anatomical features of the vascular lesion, depth of its distribution, microscopic aspect of prevailing vessels, combination of different histological types of tumor cells.

The revolutionary event, that provided a breakthrough in understanding of the biological nature of hemangiomas, was the biological investigation of Mulliken J.B. and Glowacki J. published in 1982. The authors confirmed, that hemangiomas are heterogeneous in their biological nature: endothelial cells of some hemangiomas have a pronounced proliferative activity (on the basis of this feature these hemangiomas were classified as tumors), whereas in other hemangiomas proliferative activity of endothelial cells is absent (these hemangiomas were classified as malformations). On the basis of results of this investigation, the authors have established a fundamentally new classification, positioning it as «biological» based on the clinical and endothelial characteristics of vascular lesions (cit. Mulliken J.B., Glowacki J. *Plast Reconstr Surg* 1982).

'Biological' classification of vascular anomalies

Hemangiomas

- Proliferating phase
- Involuting phase

Malformations

- Capillary
- Venous
- Arterial
- Lymphatic
- Arteriovenous fistula

Based on the concept elaborated by Mulliken J.B., Glowacki J. a new classification was adopted by the International Society of Vascular Anomalies (ISSVA) during the XI ISSVA Workshop in Rome in 1996 (cit. Enjolras O., Mulliken J.B. *Adv Dermatol* 1997). Of note, the term "hemangioma" in the first classification, as well as in the name of the Society was replaced by the term "vascular anomalies", "hemangioma" itself was included into the group of "vascular tumors".

ISSVA classification of vascular anomalies - 1996

Vascular tumors

- Infantile hemangiomas
- Hemangioendotheliomas
- Angiosarcoma

- Miscellaneous

Vascular malformations

- Slow-flow vascular malformations
 - * Capillary – CM
 - * Lymphatic - LM
 - * Venous - VM
- Fast-flow vascular malformations:
 - * *Aneurysm, ectasia, stenosis*
 - * *Arteriovenous fistula – AVF*
 - * *Arteriovenous malformation - AVM*
- Combined vascular malformations
 - * Klippel-Trenaunay syndrome – KTS
 - * Parkes-Weber syndrome

Currently the Updated ISSVA classification is recommended for use (cit. Enjolras O., Wassef M., Chapot R., 2007).

Updated ISSVA classification of vascular anomalies

Vascular tumors

- *Infantile hemangioma*
- *Congenital hemangioma*
 - * *Rapidly involuting congenital hemangioma – RICH*
 - * *Noninvoluting congenital hemangioma – NICH*
- Tufted angioma
 - * (with or without Kasabach-Merritt syndrome)
- Kaposiform hemangioendothelioma
- Spindle cell hemangioendothelioma
- Other, rare hemangioendotheliomas:
 - * epithelioid, composite, retiform
 - * polymorphous, Dabska tumor
 - * lymphangioendothelioma, etc.
- Dermatologic acquired vascular tumors
 - * pyogenic granuloma,
 - * targetoid hemangioma,
 - * glomeruloid hemangioma,
 - * microvenular hemangioma, etc.

Vascular malformations

- Slow-flow vascular malformations:
 - * Capillary malformations (CM)
 - * Portwine stain
 - * Telangiectasia
 - * Angiokeratoma
 - * Venous malformations (VM)
 - * Common sporadic VM
 - * Bean syndrome
 - * Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
 - * Glomuvenous malformation - glomangioma (GVM)

- * Maffucci syndrome
- * Lymphatic malformations (LM)
- Fast-flow vascular malformations:
 - * *Arterial malformations (AM)*
 - * *Arteriovenous fistula (AVF)*
 - * *Arteriovenous malformation (AVM)*
- Complex-combined vascular malformations:
 - * *CVM, CLM, LVM, CLVM,*
 - * *AVM-LM, CM-AVM*

By 2010 the group of scientists from Russia (Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grigoryan A.S. et al.) has formulated and proven the position, that “infantile hemangiomas” and “congenital hemangiomas”, which are the most common blood vessel anomalies in infants, are not vascular tumors, they are vascular hyperplasias - the reactive vascular proliferation. On the basis of this statement the Classification of blood vessel anomalies was created and published in 2011. The main guideline of this Classification is that one more group of lesions (lesions that are of the most significant occurrence) was distinguished from all blood vessel lesions (vascular anomalies by ISSVA) – the group of “VASCULAR HYPERPLASIAS”, that in the past were determined as “VASCULAR TUMORS”, so-called “Infantile hemangiomas” and “Congenital hemangiomas”.

Classification of blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck in children

(Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grigoryan A.S., Sokolov Y.Y., Soldatsky Y.L., Kovyazin V.A.)

1. **Non-tumoral vascular anomalies**
 - A) Vascular hyperplasias:
 - stage of initial manifestations
 - stage of active growth
 - stage of initial involution
 - stage of pronounced involution
 - stage of residual manifestations

- B) Vascular malformations (syndromic and non-syndromic):
 - capillary
 - arterial
 - venous
 - combined
 - arteriovenous fistula

2. Vascular tumors

- A) Benign:
 - capillary hemangioma
 - angiofibroma
 - miscellaneous
- B) Malignant:
 - angiosarcoma
 - hemangioendothelioma
 - miscellaneous

This Classification is clinical-biological, it is based on the biological standards of systematization. Thus, **Phylum** in this classification is the upper rank of hierarchy (non-tumoral vascular anomalies and vascular tumors). **Class** – the lower rank of hierarchy (hyperplasias, malformations, tumors – benign, malignant) and species are variants of the Class. The Classification is clinical in content, because its fragments tie into nosological forms.

The main problem and subject of numerous debates about the interpretation of nosological entities represented in the updated ISSVA classification are the anomalies marked in the fragment of the classification presented below.

ISSVA Classification (1996) (fragment)

Infantile hemangioma
 Congenital hemangioma
 Rapidly involuting congenital hemangioma – RICH
 Noninvoluting congenital hemangioma – NICH

**Nonsens
 prolonged for 16 years!**

OUR PUBLICATIONS

Diagnosis of blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck in children

BROGINSKY V.V., NADTOCHY A.G, GRIGORYAN A.S., SOKOLOV Y.Y., SOLDATSKY Y.L., KOVYAZIN V.A., PALTOVA S.Y.



Челюстно-лицевая хирургия

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

| Пол | Возрастные группы | | | | | | Всего |
|---------|-------------------|-----------|----------|---------|----------|-----------|-------|
| | 0-1 мес. | 1-12 мес. | 1-3 года | 3-7 лет | 7-12 лет | 12-17 лет | |
| мужской | 10 | 24 | 13 | 10 | 12 | 15 | 80 |
| женский | 20 | 196 | 18 | 10 | 10 | 25 | 287 |
| итого | 30 | 220 | 31 | 20 | 22 | 40 | 367 |

Рис. 1. Сосудистые новообразования в области лица и шеи у ребенка 3-летнего возраста. Рис. 2. Детица с сосудистой гемангиомой в области лица и шеи. Фотографии сделаны в возрасте 1-3 лет и 5-7 лет. 1 - 25 лет; 2 - 8 месяцев; 3 - 18 месяцев; 4 - 8 лет.

Сосудистые гиперплазии (гемангиомы) - сосудистые образования, возникающие в результате митозов в эндотелии или других эндотелиальных клетках. Проявляются чаще в виде красных пятен. Характерно быстрое развитие. Эти опухоли возникают в период от нескольких месяцев до 1 года. Затем их как правило, рассасываются. Проявление сосудистой гиперплазии в виде красных пятен в области лица и шеи у детей до 1 года жизни встречается в 1,3-1,8% случаев. Гиперплазия проявляется в виде красных пятен в первые дни-три месяца. Патология может быть преходящим или постоянным.

Образование в одной области или быстро развивающиеся опухольные узлы, митозы в центре или периферии в красной зоне и слеза, возникающая над кожей у ребенка, характерны для сосудистой гиперплазии.

Для гемангиомы также характерна митозность периферии. Она проявляется в виде красных пятен в области лица и шеи у детей. При этом характерна быстрая реакция на лечение. Такую опухоль можно считать доброкачественной. Однако в некоторых случаях она может перерасти в злокачественную опухоль.

Сосудистые гиперплазии в области лица и шеи у детей встречаются в 1,3-1,8% случаев. Гиперплазия проявляется в виде красных пятен в первые дни-три месяца. Патология может быть преходящим или постоянным.

Челюстно-лицевая хирургия

Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей

В.В. БРОГИНСКИЙ, а.с.н., проф., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии, руководитель Московского центра детской ЛОР-хирургии, а.с.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН; А.С. НАДТОЧНЫЙ, а.с.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН; А.С. ГРИГОРЯН, а.с.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН; Ю.Ю. СОКОЛОВ, а.с.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН; В.А. КОВЯЗИН, а.с.н., доц. кафедры патологической анатомии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН; С.Ю. ПАЛТОВА, а.с.н., доц. кафедры патологической анатомии ФГУП «НИИ челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-Рициологии» РАМН.

Diagnostics of formations from blood vessels at maxillofacial area and the neck of children

V.V. BROGINSKY, A.G. NADTOCHY, A.S. GRIGORIAN, Yu.Yu. SOKOLOV, Yu.L. SOLDATSKY, V.A. KOVYAZIN, S.Yu. PALTOVA

Резюме: В статье представлены результаты мультидисциплинарного анализа 2608 наблюдений над детьми с нарушениями кровеносных сосудов в области лица и шеи. Отмечено, что термин «гемангиома» является собирательным понятием и не отражает всего многообразия патологий, которые она обозначает. Авторы систематизировали все сосудистые образования на три категории: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации, сосудистые опухоли. В статье предложены алгоритмы диагностики данных патологий, описаны преимущества и недостатки различных методов диагностики.

Ключевые слова: диагностика сосудистых образований челюстно-лицевой области, гемангиомы в области лица и шеи у детей, сосудистые мальформации.

Abstract: This article presented the multidisciplinary analysis results of 2608 examination of children with lesions of blood vessels in the face and neck area. It was noted that the term «hemangioma» is a collective concept and does not reflect all variety of pathologies which are designated by it. The authors systematized all vascular formations on three categories: vascular malformation, vascular hyperplasia, vascular tumors. In this article the diagnostic data of pathologies was reported and the advantages and lack of various methods of diagnostics were discussed.

Key words: diagnostics of vascular lesions of maxillofacial area, hemangiomas in the face and a neck area of children, vascular malformation.

Одним из наиболее распространенных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи у детей являются сосудистые образования. К ним относятся гемангиомы, сосудистые мальформации, сосудистые опухоли. В настоящее время термин «гемангиома» является собирательным понятием и не отражает всего многообразия патологий, которые она обозначает. Авторы систематизировали все сосудистые образования на три категории: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации, сосудистые опухоли. В статье предложены алгоритмы диагностики данных патологий, описаны преимущества и недостатки различных методов диагностики.

The results of a multidisciplinary analysis of the 2608 observations of children with blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck are presented in this article. It is noted that the term «hemangioma» is a collective term that does not reflect the whole diversity of vascular anomalies.

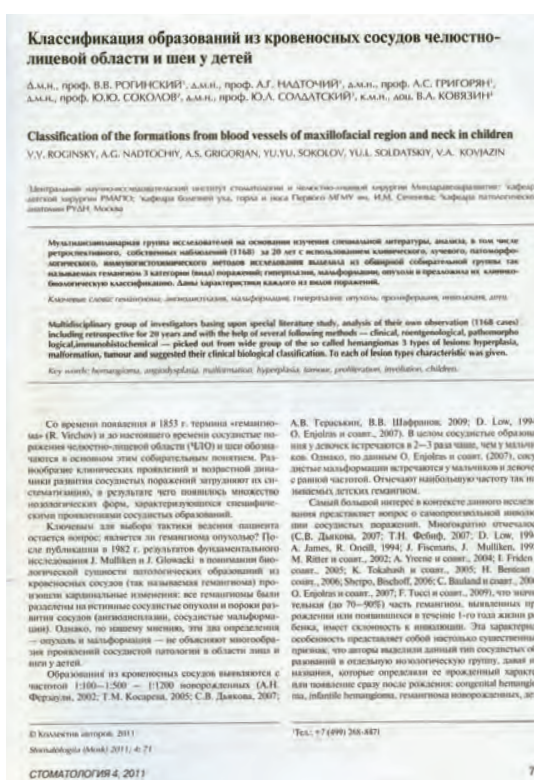
For the first time the designation «vascular hyperplasia» was established, it clarifies the biological and morphological nature of vascular lesion, known as «infantile hemangioma» (or its terminological analogues).

The definitions of the main categories of blood vessel anomalies - vascular hyperplasias, vascular malformations and vascular tumors - have been reported. Their characteristic clinical, radiologic, pathomorphologic and immunohistochemical features were described.

The algorithm for diagnosis of vascular lesions was proposed, the benefits and disadvantages of different diagnostic methods were determined.

Classification of blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck in children

ROGINSKY V.V., NADTOCHY A.G., GRIGORYAN A.S., SOKOLOV Y.Y., SOLDATSKY Y.L., KOVYAZIN V.A.



The article summarizes the experience of a multidisciplinary group of researchers: maxillofacial surgeons, radiologists, pathomorphologists, pediatric surgeons and otolaryngologists. A total of 1168 children with blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck were examined. On the basis of the conducted studies and the review of world specialized literature, the extensive collective group of the so-called «hemangiomas» was divided into 3 classes of lesions: vascular hyperplasias, vascular malformations and vascular tumors. The characteristic features of each class of vascular lesions were reported.

The International Classification of Dental Diseases (ICD-P-14997) was studied for the expediency of using of the term «hyperplasia» for the designation of nosological entity of the pathological process. The current classifications as well as ICD-10 (1994) and ICD-C (1997) were analyzed for completeness and systemacy of determination of various types of vascular lesions of the maxillofacial region.

For the first time the classification was established, which, along with the class of vascular tumors and vascular malformations, includes the class of vascular hyperplasias.



On classification of blood vessel anomalies in children

SOLDATSKY Y.L., ROGINSKY V.V., NADTOCHY A.G.,
BLIZNYUKOV O.P.



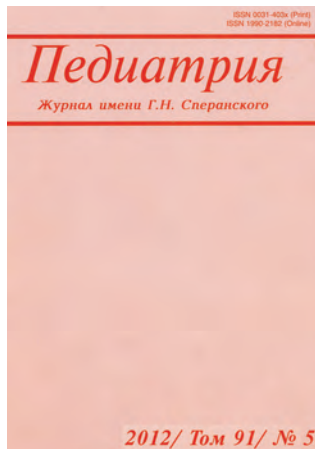
Blood vessel anomalies are frequent diseases in children, that can be responsible not only for aesthetic damage, but also for functional disorders of breathing, swallowing, vision and hearing, resulting in the invalidization of a child, and sometimes lead to fatal outcome. In many cases the treatment strategy depends on the type of the so-called “hemangiomas”, current classifications of which are quite confusing. Based on our own experience of treating children with these lesions, including lesions in “critical” locations, a new classification of vascular anomalies was proposed. According to this classification all blood vessel lesions are divided into the following groups: vascular hyperplasias, vascular malformations, vascular tumors (benign and malignant). In most cases, blood vessel lesions of larynx in 1-year-old children are presented by the so-called “subglottic hemangiomas”. Subglottic hemangiomas are vascular hyperplasias that go through all characteristic stages of development – the stage of initial manifestations, the active growth stage, the involution stage and the residual stage. Children with subglottic hemangiomas can be treated by surgery or non-surgical therapy with propranolol, corticosteroids, interferon. Subglottic hemangiomas are not found in adults. In older children and adults blood vessel lesions usually occur in the supraglottic area of the larynx and pharynx. These lesions are vascular malformations and can be treated only by surgery. The rational use of classification allows to choose an adequate treatment approach to blood vessel lesions of the larynx and pharynx in children.



New approach to the treatment of infantile hemangiomas (vascular hyperplasias) with propranolol

KOTLUKOVA N.P., ROGINSKY V.V., TIMOFEEVA M.Y., REPINA E.A., KISLENKO O.A.

¹N.I. Pirogov RRMU of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, ²CRIDMS of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, ³Perinatal Cardiology Center at CCH № 67, Moscow



A pilot study of 1-year-old children treated with propranolol at the dosage of 2 mg/kg/day for vascular hyperplasias (the so-called infantile hemangiomas) has been performed from 2010 to 2012 at the Department of Cardiology at the City Clinical Hospital № 67. The study is conducted by the staff of the Division of Hospital Pediatrics of the N.I. Pirogov RRMU (Moscow) under the guidance of Professor Nataliya P. Kotlukova in cooperation with oral and maxillofacial surgeons of CRIDMS of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Prof. Roginsky V.V.) with the permission of Ethics Committee and after obtaining the informed consent of parents. This study investigates the efficacy and safety of propranolol in the therapy of vascular hyperplasias. The protocol of examination and treatment was developed. By now 74 children (59 female and 15 male) have been enrolled into the study. 34 children (45,9%) had a bad experience with other treatment methods in the past. 8 children had congenital heart defect (10,8%), 4 children had the PHACE syndrome (5,4%). Therapy was performed with peroral propranolol in accordance with the developed protocol. By the beginning of the study the age of children ranged from 1,5 to 15 months. The average duration of treatment – 7,5 months. Positive effect was obtained in all patients. Collected data suggest the efficacy and safety of propranolol for the treatment of IH as long as the protocol is adhered, as well as the appropriateness of this treatment modality as first-line therapy.

PHACE syndrome: modern possibilities in diagnosis and treatment

TIMOFEEVA M.Y.¹, REPINA E.A.², KOTLUKOVA N.P.^{1,3}, ROGINSKY V.V.², ARCHANGELSKAYA O.N.⁴, SKUREDINA L.A.¹

¹N.I. Pirogov RRMU of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, ²CRIDMS of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, ³Perinatal Cardiology Center at CCH № 67, ⁴A.N. Bakulev SC CVS, Moscow



Vascular hyperplasias (the so-called infantile hemangiomas) are often associated with other congenital anomalies. The PHACE syndrome includes the following anomalies: posterior fossa abnormalities (P), infantile segmental hemangiomas of head and neck (H), extra- and intra-cranial arterial abnormalities (A), congenital heart defect (mostly aortic coarctation) (C), eye anomalies (E) and stenoschisis (S). The article presents clinical features and diagnostic criteria for the PHACE syndrome. Our own data of observations of children with this syndrome is presented in particular clinical examples. The article demonstrates the effect of treatment of vascular hyperplasias in children with the PHACE syndrome during propranolol therapy. Prior to initiation of therapy children were examined by oral and maxillofacial surgeons, that were verifying the diagnosis and choosing the treatment method on the basis of the results of examination. The treatment of vascular hyperplasias (so-called infantile hemangiomas) with non-selective beta-adrenergic receptor antagonist propranolol was performed by pediatric cardiologists with the permission of the Ethics Committee after obtaining informed consent of parents. The article presents data on the characteristic aspects of propranolol treatment of children with the PHACE syndrome and hemodynamically significant congenital heart defects.

ARTICLES FOR THE XXI CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CRANIO-MAXILLO-FACIAL SURGERY (11-15 SEPTEMBER 2012, DUBROVNIK, CROATIA)

Why “infantile and congenital hemangiomas” are not vascular tumors?

PhD, Prof. NADTOCHY A.G.,

Head, Department of Radiodiagnosis, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (CRIDMS), Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (MHSDRF)

PhD, Prof. ROGINSKY V.V.,

Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, CRIDMS, MHSDRF

PhD GRIGORYAN A.S.

Consultant, Department of General Pathology, CRIDMS, MHSDRF

PhD, Prof. SOKOLOV Y.Y.

Head, Department of Pediatric Surgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education (RMAPO)

PhD, Prof. SOLDATSKY Y.L.,

Department of Otolaryngology, I.M. Sechenov First MSMU, MHSDRF

PhD, Prof. KOTLUKOVA N.P.,

Department of Hospital Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, MHSDRF

Cand. Med. Sci. BLIZNYUKOV O.P.,

Head, Department of Pathological Anatomy, Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, MHSDRF

Based on the summarization of own experience (more than 2000 of patients with vascular lesions of the maxillofacial area and neck) and critical re-evaluation of the results of the studies published in the relevant scientific literature, this article offers a substantiated opinion that the ‘infantile hemangiomas’ and ‘congenital hemangiomas’ are not vascular tumors but vascular hyperplasias – reactive proliferations of blood vessels in response to fetal tissue hypoxia. The understanding of biological nature of this (most common) group of vascular lesions allows to reconsider the concepts of their treatment, giving preference to the methods that stimulate the natural involution processes characteristic for vascular hyperplasia.

Keywords: vascular hyperplasia; vascular tumor; hemangioma; infantile hemangioma; infantile hemangioma; congenital hemangioma; involution

The so-called ‘infantile hemangioma’ (IH) is the most common vascular lesion in newborns and infants that draws the researchers’ attention and serves as a benchmark to compare other vascular anomalies.

‘IH’ has a number of typical clinical features that allow to identify it as a special disease entity:

- A distinct development cycle: the stage of active growth (from 2-3 weeks to 4-6 months of infant’s life) >>> growth slow-down and arrest (the plateau phase at the 4th - 6th month of infant’s life >>> gradual involution (from 6-9 months, lasting several months or years)
- The lesions are most common on the face (80%)
- Presence of “minor vascular birthmarks” at birth (20-25%)

- Multiple facial lesions (20%)
- Segmental distribution on the face (20-25%)
- Typical sites of location on the face (in the areas of the fusion of embryonic prominences)
- Presence of vascular lesions on the face and body (15-20%)

The attempts to explain mentioned clinical signs typical for ‘IH’ from the standpoint “Infantile hemangioma is a vascular tumor” are unsuccessful and generate many “whys”.

It is common knowledge that the late stages of pregnancy are associated with statistically significant risk factors for ‘IH’:

- Placental insufficiency (placental presentation, abruption of placenta, placentitis)
- Threatened miscarriage and medication-maintained pregnancy

- Multiple pregnancy (including after in vitro fertilization)
- Cord entanglement
- Preeclampsia
- Invasive intracavitary diagnostic manipulations (amniocentesis, trophoblast biopsy)
- Anemia during pregnancy
- Mother's age (over 35)

The attempts to explain the above risk factors that significantly increase the probability of 'IH' from the standpoint of regarding infantile hemangioma as a vascular tumor are also unsuccessful and generate many "whys" too.

At the same time, there's a link that unites all these risk factors: impaired hemodynamics in the maternal and/or fetal part of placenta.

It is common knowledge that impaired placental hemodynamics results in a complex of fetal changes united by the notion of 'fetal hypoxia'. The latter is accompanied by a number of physiological reactions occurring in the fetus to compensate for the hypoxic condition, such as increased heart rate, changes in vascular wall tone, etc.

In the overwhelming majority of cases, the triggering of these defensive mechanisms enables to compensate for the impaired placental blood flow. However, when these mechanisms are insufficient, the fetus develops tissue hypoxia which is the trigger for the capillary network proliferation, a compensatory reaction aimed to improve tissue nutrition.

The evidence-based proof of impaired tissue nutrition and fetal hypoxia being the trigger in the development of 'IH' is the fact that the incidence of infantile hemangioma clearly correlates with the extent of prematurity and low birth weight of the infants.

It is obvious that the threat of tissue hypoxia is most profound in the tissues with the most active metabolic processes. For the fetus, these are the embryonic prominences of the face: the development of the embryo starts from the cephalic pole and it is in the facial area where the number of embryonic prominences per unit of volume of the embryonic and fetal tissues is the greatest. This fact compellingly explains the predominant localization on the face of the so-called 'infantile hemangiomas' which, in fact, are the vascular hyperplasias¹.

As the metabolic processes intensity is the highest in the peripheral parts of the embryonic prominences, it is there that the reactive (compensatory) proliferation of vascular network, the vascular hyperplasia, is most likely to occur. This fact is well known as the fissural theory of the origin of hemangiomas. This, however, ought to be fundamentally corrected: the so-called 'hemangiomas' develop in the peripheral parts of the embryonic prominences but not in the embryonic fissures.

Thus, all typical clinical and anamnestic signs of the so-called 'IH' are compellingly explained from the standpoint of infantile hemangioma seen as vascular hyperplasia.

A solid argument against the position regarding infantile hemangioma as vascular hyperplasia is its characteristic development cycle with an obligatory involution. This distinct feature of the evolution of 'IH' is incompatible with the concept of 'tumor' formulated by the World Health Organization but may be easily explained from the standpoint of infantile hemangiomas being vascular hyperplasias.

The first clinical manifestations of vascular hyperplasia are diverse. Obviously, the extent of fetal tissue hypoxia and the extent of its compensation may vary. In the most typi-

cal cases, by the time of birth, the situation with hypoxia is almost compensated (or subcompensated). Therefore, right at the moment of birth, vascular growths on the skin are not discernible, which, however, does not exclude the probability of a focus of vascular hyperplasia existing in deeper tissues.

The fact of birth is a profound hypoxic stress for the newborn's organism, associated with the cessation of placental blood flow and physiologically aimed to stimulate the respiratory center to make the transition to pulmonary respiration.

From our standpoint, it is this hypoxic stress that provokes the activation of the process of vascular hyperplasia in the tissues that were hypoxic during later gestation.

All of the above allows to link into a logical chain the well-known facts that are considered to be typical for 'IH': the history of gynecological and obstetrical problems >>> birth of a child without vascular birthmarks on the skin >>> development of vascular hyperplasia predominantly localized on the face.

Somewhat less frequently (according to our data, 20-25% of observed cases) a child is born with a "minor vascular birthmark" on the skin (the stage of initial manifestations) which then begins to rapidly increase in size, transforming into a classical variant of vascular hyperplasia with its typical evolution from the stage of active growth to the stage of involution.

In rare cases, a newborn is found to have a vascular lesion at birth, which in future does not increase in size but undergoes involution. It is also possible that the newborn, by the time of birth, already has a tissue area showing the profound signs of the involution.

The ISSVA 1996 classification defines these forms as Rapidly Involuting Congenital Hemangioma (RICH) although it is obvious that this is a vascular hyperplasia whose proliferating stage occurred in the intrauterine period.

Therefore it is obvious today that the 'infantile hemangioma' and 'congenital hemangioma' are one and the same disease - vascular hyperplasia occurring in different time periods. Their separation into different groups, contained in the ISSVA 1996 classification, is - in essence - a protracted nonsense that is going on for 16 years, has provoked much debate and dictated a sometimes inadequate treatment approach.

Immunohistochemical studies indicate the presence at all 'IH' development stages of the multipotent stem cells responsible for vasculo- and angiogenesis and adipose tissue development.

The activity of various immunohistochemical markers depends on the stage of 'infantile hemangioma' development but, on the whole, they demonstrate that the growth of 'IH' is the result of proliferation of not only the endothelial cells but of the entire complex of capillary wall tissues with the activation of biological mechanisms supporting angiogenesis.

It is widely acknowledged that placenta is the closest phenotypical and immunohistochemical analog to 'IH', which underlies the placenta theory of the origin of hemangiomas according to which 'IH' is the result of placenta cells migrating into fetal tissues.

In this regard, it should be mentioned that placenta is a biological model of vascular hyperplasia: hypoxia resulting from the extensive division of cells in the embryo (the Pasteur effect) is the factor that initiates the development of trophoblast and, subsequently, placenta. Therefore, the similarity between 'IH' and placenta is caused by the similarity of processes rather than by the migration of placental cells. This is yet another proof that 'infantile hemangioma' is a vascular hyperplasia.

¹ Hyperplasia means the increase in the mass of a tissue or an organ due to multiplication of the number of its structural elements (cells, blood vessels, etc.)

Therefore, vascular hyperplasia is a reactive state. The development of vascular hyperplasia is triggered by hypoxia of the most actively developing fetal tissues. The mechanism of the development of vascular hyperplasia is similar to that of the development of placenta.

Our opinion is based not only on our own experience but

also on the analysis of the results of the studies published in the international scientific literature. Fundamentally, our position is not incompatible with the results of the well-known studies – it generalizes them and offers a new outlook on the biological nature of the so-called ‘infantile hemangiomas’ and ‘congenital hemangiomas’ that are vascular hyperplasias, not vascular tumors.

References

1. *Butorina A.V., Polyayev Y.A., Shafranov V.V., Velskaya Y.I., Vozdvizhensky I.S.* Hormonal treatment of massive and deep hemangiomas in children // Issues on hematology, oncology and immunology in pediatrics. 2004. – Vol.3, No.2 – P.55-58
2. *Butorina A.V., Shafranov V.V.* Modern treatment of hemangiomas in children // Doctor in charge. – 1999. – No.5 – P.61-64
3. *Butorina A.V.* The choice of method for treating hemangiomas in children: Abstract of the Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree / Moscow, 1998
4. *Golovanov V.N.*, Clinical and morphological characterization of hemangiomas and the aspects of their cryotherapy. Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree, Krasnoyarsk, 2005
5. *Pediatric surgery: national manual / Isakov Y.F., Dronov A.F.*, Eds. M.: GEOTAR-Media, 2009. – 1053 p.
6. *Kazanova N.I.* Hemangioma of nasal cavity and pharynx (clinical features, diagnostics, treatment). Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree. Moscow, 2008
7. *Kozhevnikov Y.V., Markina N.V., Kozhevnikov V.A. et al.* Diagnostics and treatment of large combined hemangiomas and hemangiomas of difficult anatomical locations in children // Pediatric Surgery. – 2009. – No. 6. – P. 31-34
8. *Lebkova N.P., Kodryan A.A.* On the histogenesis and the mechanism of regression of congenital cutaneous angiomas in children (electron microscopic study) // Archive of Pathology. 1977. No.3. p. 44-51
9. *Soldatsky Y.L., Onufrieva Y.K.* Subglottic hemangioma as a cause of laryngostenosis in young children // Otolaryngology reporter. 1997. No. 6. P. 19-21
10. *Shafranov V.V., Butorina A.V.* Treatment of hemangiomas in children // Physician. – 1996. – No. 9.- P. 17-18
11. *Shafranov V.V., Butorina A.V.* Spontaneous regression of hemangiomas in children // Vrach. – 1997. – No. 4. – P. 16-17
12. *Dyakova S.V., Shafranov V.V., Borkhunova Y.N.* Towards the issue of classification of congenital tumors and dysplasias of peripheral vascular network in children // Education, science and practice in dentistry: Proceedings of the 4th All-Russia Scientific and Practical Conference. – SPb., - 2007. – p. 37-38
13. *Banin V.V., Shafranov V.V., Fomina L.V., Fomin A.A.* Ultrastructural characterization of the development of true hemangiomas and their treatment in children // Pediatric Surgery, 1998. – No. 4. – p.35-42
14. *Kolesov A.A., Kasparova N.N., Vorobiyov Y.I.* Soft tissue and bone tumors in children and adolescents. M., Meditsina, 1989. 304p.
15. *Kosyreva T.M.* The optimization of specialized medical help for children with maxillofacial hemangiomas. Abstract of the Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree – Samara, 2005. – 23 p.
16. *Kulakov O.B.* Diagnosis and treatment of large and massive maxillofacial hemangiomas in children. Abstract of the Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree. – M., MMSI, 1993 – 24 p.
17. *Lobintseva N.M.* Tactical approaches to the diagnostics and treatment of cutaneous hemangiomas in children. Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree – Rostov, RNIIOI, 1998. – 172p.
18. *Lvov A.A.* Pathomorphological and ultrastructural analysis of the capillary and cavernous hemangiomas in children: Thesis for the Candidate of Medical Sciences degree. – Novosibirsk, NIIRPPM SO RAN, 1997. – 144p.
19. *Nadochy A.G., Dyakova S.V., Kulakov O.B., Elkonin A.B.* Traditional ultrasound and Doppler sonography in the diagnostics of maxillofacial vascular tumors in children // Dentistry. 1994. – No.3. – p.73-77
20. *Nadochy A.G., Dyakova S.V., Kulakov O.B. et al.* Hemodynamics of soft tissue vascular tumors of the face and neck in children: angiographic and dopplerographic comparisons. // Visualization in clinical practice. 1994. – No.4 – p.26-29
21. *Ferzauli A.N.* Diagnostics and treatment of angiomas of the face, head and nasopharynx in children. Thesis for the Doctor of Medical Sciences degree. – M., RGMU. – 2002. – 188p.
22. *Fomina L.V.* Cellular interactions in the development of human vessels. Thesis for the Doctor of Medical Sciences degree. – M. – 2002. – 48p.
23. *Geras'kin A.V., Shafranov V.V.* National manual for children's surgery. M.: GEOTAR Media, 2009. P. 1042-1080
24. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg.* Apr 1997;99(5):1301-8
25. *Amir J, Metzker A, Krikler R, et al.* Strawberry hemangioma in preterm infants // *Pediatr Dermatol.* 1986. V.3. №4. p.331-332.
26. *Ashcraft K.W.* Pediatric surgery / Ed. by K.W. Ashcraft, G.W. Holcomb, J.P. Murphy. – 4th ed. – Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS, 2005. – 1163 p.
27. *Badi AN, Kerschner JE, North PE et al.* Histopathologic and immuno-phenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1187-1191.
28. *Bauland CG, Smit JM, Bartelink LR et al.* Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2010; 30: 913-917.
29. *Boon LM, Ballieux F, Vikkula M.* Pathogenesis of vascular anomalies. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 7 – 19
30. *Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB.* Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution // *J Pediatr.* 1996. V.128. p.329–335.
31. *Boscolo E, Bischoff J.* Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis.* 2009;12(2):197-207.
32. *Boye E, Yu Y, Paranya G et al.* Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. / *Clin Invest* 2001; 107: 745-752.
33. *Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E et al.* Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1632-1637.
34. *Bruckner A.L., Frieden I.J* Infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:671-82
35. *Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB.* Infantile hemangiomas and other vascular tumors. In: *Textbook of Pediatric Dermatology* (Harper J, Oranje A, Prose N), 2nd edition, Vol. 2. Oxford: Blackwell Publishing, 2006, p. 1175 – 200.
36. *Bruckner AL, Frieden IJ.* Hemangiomas of infancy // *J Am Acad Dermatol.* 2003. V.48. p.477–93.
37. *Ceisler EJ, Santos L, Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(1):1-9.
38. *Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC.* Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat Res Biol* 2007; 5: 237-243.
39. *Chen G, Wang F.-Q., Jia J., Sun Z.-J., Zhao Y.-F.* M2-polarized macrophages in infantile hemangioma: correlation with promoted

- angiogenesis // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmö, Sweden, June 16-19. P. 51.
40. *Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ.* Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-1576.
 41. *Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A et al.* Hepatic hemangioma, subtype classification, and development of a clinical practice algorithm and registry. *Pediatr Surg* 2007; 42: 62-67.
 42. *Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK.* Infantile Hemangioma: Clinical Assessment of the Involuting Phase and Implications for Management. *Plast Reconstr Surg*. 2012 May 9. [Epub ahead of print] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575857>)
 43. *D'Angelo G, Lee H, Weiner RL.* cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *Cell Biochem* 1997; 67: 353-366.
 44. *Dickinson P, Christou E.* A prospective study of Infantile Hemangioma with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):663-669.
 45. *Drolet B.A., Esterly N.B, Frieden I.J.* Hemangiomas of Infancy// *New Engl J Med*. 1999. V.341, p.173-80.
 46. *Drolet BA, Dohil M, Golomb MR et al.* Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association. *Pediatrics* 2006; 117: 959-964.
 47. *Drolet BA, Frieden IJ.* Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010; 146: 1295-1299.
 48. *Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ.* Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *Pediatr* 2008; 153: 712-715.
 49. *Dubois J, Milot J, Jaeger BI et al.* Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *Am Acad Dermatol* 2006; 55: 614-619.
 50. *Eivazi B, Ardelean M, Bäumler W, Bertien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA.* Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *EurArchOtorhinolaryngol*. 2009 Feb;266(2):187-97.
 51. *Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande P.* Management of alarming hemangiomas in infancy : a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85: 491-498.
 52. *Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E et al.* Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have «true» hemangiomas. *Pediatr* 1997; 130: 631-640.
 53. *Enjolras O., Mulliken J.B.* Vascular Tumors and Vascular Malformations: new issues // *Adv Dermatol*. 1997. 13. P.375-423.
 54. *Enjolras O., Soupre V., Picard A.* Classification des anomalies vasculaires superficielles // *Presse Med*. 2010. V.39. p.457-464.
 55. *Enjolras O., Wassef M., Chapot R.* A Color Atlas of Vascular tumors and vascular malformations. New York: Cambridge University Press, 2007. C.3-11.
 56. *Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB.* Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification // *J Pediatr Surg*. 1983. V.18. №6. P.894-900.
 57. *Fishman S.J., Mulliken J.B.* Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // *Pediatr Surg*. 1993. V.40. p.1177-1200.
 58. *Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB.* Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. Oct 1997;37(4):631-7
 59. *Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA et al.* Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 383-406.
 60. *Frieden IJ, Reese V, Cohen D.* PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307-311.
 61. *Froehlich P, Seid AB, Morgon A.* Contrasting strategic approaches to the management of subglottic hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;36(2):137-146.
 62. *Giatromanolaki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A et al.* The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas. *Pathology* 2005; 37: 149-151.
 63. *Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D.* PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884-888.
 64. *Goh S.G.N., Calonje E.* Cutaneous vascular tumors: an update. *Histopathology*. 2008. V.52. p.661-73.
 65. *Goldberg NS, Rosanova MA.* Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin*.1992;10(4):653-661
 66. *Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D.* Haemangiomas and vascular malformations / *Pediatric ENT*. Springer, 2008. 517p.
 67. *Greco M.F., Frieden I.J., Drolet B.A., Cordisco M.R.* A prospective study of Infantile Hemangioma in Twins // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmö, Sweden, June 16-19. P. 31.
 68. *Green A.K.* Vascular Anomalies: Terminology and Classification//
 69. *Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J.* Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med*. Mar 18 2010;362(11):1005-13
 70. *Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB.* Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Jan;113(1):53-60.
 71. *Greene AK.* Vascular Anomalies: current overview of the field. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 1 – 5.
 72. *Haggstrom A.N, Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., Lucky A.W., Mancini A.J., Metry D.W., Newell B., Nopper A.J., Frieden I.J.* Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics // *J Pediatr*. 2007. V.150. №3. P.291-294.
 73. *Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882-887.
 74. *Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al.* Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698-703.
 75. *Haik BG, Karciglu ZA, Gordon RA, et al.* Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *SurvOphthalmol*. 1994;38(5):399-426.
 76. *Hardy K., Wong A., Shawber C.J., Kitajewski A., Kitajewski J.K.* Notch3 modulates cellular differentiation of hemangioma stem cells: A potential regulator of hemangioma stem cell fate // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmö, Sweden, June 16-19. P. 50.
 77. *Hasan Q, Tan ST, Gush J et al.* Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105: 117-120.
 78. *Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW et al.* Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *Am j Neuroradiol*. 2010; 31: 1980-1986.
 79. *Holland K.E., Drolet B.A.* Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1069-83.
 80. *Holmahl K.* Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants // *Acta Paediatr*. 1955. V.44. p.370-379.
 81. *Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM.* Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2455-2458.
 82. *Iaccarino G, Ciccarelli M, Soriento D et al.* Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res* 2005; 97: 1182-1189.
 83. *Iinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ.* Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010. doi:10.1016/j.bjps.2010.08.039. [Epub ahead of print].
 84. *Iinteang T, Tan ST, Brasch H, Day DJ.* Primitive mesodermal cells with a neural crest stem cell phenotype predominate proliferating infantile haemangioma. *Clin Pathol* 2010; 63: 771-776.
 85. *Jacobs AH, Walton RG.* The incidence of birthmarks in the neonate // *Pediatrics*. 1976. V.58. №2. P.218-222.
 86. *Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR.* Recent progress in studies of infantile hemangioma. *Dermatol* 2010; 37: 283-298.

87. *Jinnin M, Medici D, Park E et al.* Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008; 14: 1236-1246.
88. *Katherine Puttgen, Jeremy Schneider, Shetarra Walker, Bernard Cohen and Nancy Bauman* Cardiovascular and Blood Glucose Parameters in Infants initiated on Propranolol for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 19 ISSVA Workshop on vascular anomalies
89. *Khan ZA, Boscolo E, Picard A et al.* Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. / *Clin Invest* 2008; 118: 2592-2599.
90. *Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS et al.* Hypoxia-induced mediators of stem progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007; 27: 2664-2670.
91. *L. Weibel.* Vascular anomalies in children. *Vasa* 2011; 40: 439 – 447
92. *Lüautü-Labruze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taneb A.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy // *N Engl J Med.* 2008. V.358 (24). p.2649–51.
93. *Lüautü-Labruze C, Dumas de la Roque E, Taneb A.* More on propranolol for hemangiomas of infancy (author reply) // *N Engl J Med.* 2008. V.359. p.2846-57.
94. *Lüautü-Labruze C, Prey S, Ezzedine K.* Infantile hemangioma: Part 1. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural anomalies // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmö, Sweden, June 16-19. Basic course: Classification and Treatment of Vascular Anomalies. P. 1 – 9.
95. *Mansuet-Lupo A., Sauvaget E., Borsik M., Faucon B., Salvan D., Bisdorff-Bresson A., Wassef M.* WT1 expression in the endothelial cells of vascular anomalies: A marker of vessel type and not of the tumor / malformation nature of the lesion? With special expression in IH and placenta // ISSVA 2012. The 19-th Workshop on Vascular Anomalies. Malmö, Sweden, June 16-19. P. 53.
96. *Margileth AM, Museles M.* Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965; 194: 523–526.
97. *Metry DW, Haggstrom AN, Barkovich AJ, Frieden IJ.* The many faces of PHACE syndrome. / *Pediatr* 2001; 139: 117-123.
98. *Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al.* A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 975-986.
99. *Metry DW, Hawrot A, Altman C et al.* Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 591-596.
100. *Mulliken JB, Enjolras O.* Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. / *Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875-882.
101. *Mulliken JB, Glowacki J.* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plast Reconstr Surg.* 1982. V.69. №3. P.412-422.
102. *North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mrak R.E., Nicholas R., Kincannon J., Suen J.Y., Mihm M.C.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta // *Arch Dermatol.* 2001. V.137. p.559-70.
103. *North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr.* GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas // *Hum Pathol.* 2000. V.31. p.11–22.
104. *Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F.* Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a «beard» distribution. / *Pediatr* 1997; 131: 643-646.
105. *Picard A, Soupre V, Diner PA et al.* Chirurgie precoce des hemangiomes immatures a Faide d'un dissecteur ultrasons. Etude a propos de 81 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; 103: 10-21.
106. *Picard A., Boscolo E., Khan ZA., Barch T.C., Mulliken J.B., Vazquez M.P., Bischoff J.* IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatr Res.* 2008. V.63. №3: p.263–267.
107. *Powell TG, West CR, Pharoah PO, et al.* Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // *Br J Dermatol.* 1987. V.116. № 5. P.635-641.
108. *Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J.* Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5: 189-195.
109. *Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF.* Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1-19.
110. *Shyu KG, Liou JY, Wang BW et al.* Carvedilol prevents cardiac hypertrophy overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. / *Biomed Sci* 2005; 12: 409-420.
111. *Sie KC, Tampakopoulou DA.* Hemangiomas and vascular malformations of the airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(1):209-220.
112. *Smolinski K.N., Yan A.C.,* Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clin Pediatr.* 2005;44:747-766.
113. *Sommers Smith SK, Smith DM.* Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304.
114. *Stockman A, Boralevi F, Ta'ieb A, Leaute-Labreze C.* SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214: 40-45.
115. *Sundine MJ, Wirth GA.* Hemangiomas: an overview. *Clin Pediatr* 2007; 46: 206-221.
116. *Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakevich H.P.W., Rogers R.A., Folkman J., Ezekowitz R.A.* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood // *J Clin Invest.* 1994. V.93. p.2357-64.
117. *Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ.* Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101: 446-452.
118. *Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitija E., Giuzio L., Trozj M., Bottero S.* Head and neck vascular anomalies in children // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2009. V.73. №1. P.71–76.
119. *Walter JW, North PE, Waner M et al.* Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangiomas. *Genes Chromosomes. Cancer* 2002; 33: 295-303.
120. *Waner M, North PA, Scherer KA et al.* The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-875.
121. *Warren SM* The subunit approach to nasal tip hemangioas. *PlastReconstrSurg;* 2002; 109:25-30
122. *Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G.* Tumeurs et malformations vasculaires. Classification anatomopathologique et imagerie // *Ann Chir Plast Esthet.* 2006. V.51. p.263-81.
123. *Wendling P.* Hemangioma risk tied to birth weight // *Skin & Allergy News* (digital edition). 2008. V.39. № 9.
124. *Yu Y, Flint AF, Mulliken JB et al.* Endothelial progenitor cells in infantile hemangiomas. *Blood* 2004; 103: 1373-1375.
125. *Yu Y, Fuhr J, Boye E et al.* Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells* 2006; 24: 1605-1612.
126. *Zhang L., Lin X., Wand W., Zhuang X., Dong J., Qi Z., Hu Q.* Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // *Plast Reconstr Surg.* 2005. V.116. p.200-204.

Diagnosis and clinical and morphological characteristics of the blood vessel hyperplasia of the maxillofacial region in children

PhD, Prof. ROGINSKY V.V.,

Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (CRIDMS), Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (MHSDRF)

KUZMENKOVA L.O.,

Junior Researcher, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, CRIDMS, MHSDRF

Cand. Med. Sci. BLIZNYUKOV O.P.,

Head, Department of Pathological Anatomy, Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, MHSDRF

PhD, Prof. NADTOCHY A.G.,

Head, Department of Radiodiagnosis, CRIDMS, MHSDRF

PhD, Prof. KOTLUKOVA N.P.,

Department of Hospital Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, MHSDRF

Cand. Med. Sci. MUSTAFINA F.N.,

Senior Researcher, Department of Functional Diagnosis, CRIDMS, MHSDRF

PhD candidate REPINA E.A.,

Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry CRIDMS, MHSDRF

ABRAMOVA E.A.,

Junior Researcher, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry CRIDMS, MHSDRF

The article gives the results of an analysis of 120 observations of children with blood vessel hyperplasias (the so-called "infantile" and congenital hemangiomas) of the maxillofacial region during 2010-2011. It describes their clinical aspects and analyzes the data of morphological studies, computer capillaroscopy and ultrasonography. The mechanisms and outcomes of involution were studied. The hypothesis about the nature of rapidly involuting and non-involuting congenital hemangiomas (RICH and NICH) was proposed.

Key words: vascular hyperplasia, infantile hemangioma, congenital hemangioma, rapidly involuting and non-involuting congenital hemangioma, clinical presentation, diagnosis, morphology, classification, involution, ultrasonography, computer capillaroscopy. **IH** - infantile hemangioma, **CH** - congenital hemangioma, **VH** - vascular hyperplasia

Topicality and statistics

Disease diagnosis, particularly differential diagnosis within the group of vascular lesions (hyperplasias, malformations, tumors) are often a challenge. At the same time, a correct diagnosis predetermines a real prognosis and an adequate follow-up and treatment plan for every patient. These issues are extremely confusing and the topic is being constantly discussed in special literature [30, 31, 45, 46].

Vascular lesions are the most common congenital and neonatal abnormalities and can be detected in 1:100-1:500-1:1200 newborn infants [9, 10, 11, 13, 20, 21, 22, 37, 38, 44, 45]. This rate in premature infants with birth weights below 1000 g increases up to 20-22% [14, 21, 23, 39]. Thus, we are dealing with a socially significant problem. Patients with facial vascular lesions are of interest to pediatricians, maxillofacial, pediatric, and plastic surgeons, dermatologists, and oncologists. The diagnosis and treatment of vascular anomalies in children is an urgent problem worldwide since some issues of their classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment remain open so far.

A variety of the clinical manifestations of vascular anomalies have motivated the emergence of a lot of terms and classifications used for their description. Designations, such as infantile and congenital hemangiomas (which are identified as a true vascular tumor), vascular malformation, angiodysplasias, vascular anomalies, are most frequently encountered. Moreover, each of these groups frequently include biologically distinct lesions [8].

According to the ISSVA classification (1996), all vascular anomalies are divided into vascular tumors and vascular malformations. In accordance with this classification, the so-called IHs and CHs belong to the group of vascular tumors.

The studies by a group of investigators (Roginsky V.V. et al., 2010; 2011 [10, 11]; Nadochay A.G. et al. 2011 [9]) who identified the nosological entity "hyperplasia" are the next step in understanding and determining the essence of vascular lesions. This entity observed only in children is the most common as compared to malformations and tumors. It was stated, that the so-called IHs and CHs are blood vessel hyperplasias.

The medical community is still vaguely familiar with this new view of the nature of vascular lesions and medical tactics

continues to be, unfortunately, based on long-standing theoretical assumptions.

Subjects and methods

One hundred and twenty children with vascular hyperplasia were randomly examined in 2010-2011. Of them 95 (79%) were females and 25 (21%) were males, i.e. 4:1, which agrees with the global statistics.

Inclusion criteria:

- congenital vascular anomalies that are present at birth or that arise just 1-4 weeks after birth
- anomalies located on the face
- focal or systemic distribution
- lesions as part of the PHACE syndrome
- residual manifestations of vascular lesions
- lesions at different stages of development and involution

Exclusion criteria:

- vascular lesions with hemodynamic disorders (malformations)
- verified vascular tumors

The following diagnostic methods were used for the research: **clinical** (history data, complaints, physical examinations), **radiodiagnosis** (ultrasound (US), contrast-enhanced computed tomography (CT), magnetic resonance imaging), **morphological studies** (histology, immunohistochemistry), and **computer capillaroscopy**.

VH is diagnosed in most cases when the child is clinically examined after thoroughly clarifying his/her history of the lesion and maternal pregnancy history.

US was performed in all the patients at primary diagnosis to make a differential diagnosis of vascular lesion, to specify the volume and depth of the lesion, and to determine the hemodynamic features of VH.

Contrast-enhanced CT (5 cases) was used before impending surgery to determine the topography of the vascular overgrowth.

Morphological studies were conducted in 30 cases. At histology, staining was carried out using hematoxylin-eosin that stains endothelial cell nuclei.

Twenty **immunohistochemical** examinations were done. On immunohistochemistry, the cells of the vascular lesion were CD34 positive; CD34 is detectable in the endothelial cells of all vascular lesions. Ki-67 protein was used to estimate the proliferative activity of endothelial cells of vascular hy-

perplasia. The vascular hyperplasia specific marker GLUT-1 (glucose transporter protein) is present only in the endothelium of VHs and absent in that of intact and tumor vessels.

Computer capillaroscopy. Images of the functional anatomy of the microcirculatory bed were obtained using a high resolution (1.0 μm) 200/400x magnification device in children with and without non-tumor blood vessel lesion – hyperplasia. This technique is intended to describe special relationships between different components that form the microcirculatory system. A reflected light imaging device (a transducer) with electron optic programmed contrast enhancement, magnification, and visualization of objects was applied. Images were obtained from 82 children with blood vessel hyperplasias in different areas (head, face, neck, trunk, limbs) and in 10 healthy children. The images were taken and processed using the specialized program “Capillaroscope”. The method allows real-time visualization of the anatomy of capillaries and estimation of their hemodynamic parameters.

Objective: to elaborate the clinical and morphological characteristics and diagnostic criteria of maxillofacial VH at different stages of its development to enhance diagnostic effectiveness.

Results. The study analyzed observations of patients with different forms of maxillofacial VH at different stages. VH is a reactive tissue tumor-like growth, the basis of which is the capillary endothelial cell proliferation **involuting** at a certain stage.

VHs were determined as solitary in 54 (45%) cases (Fig. 1) and multiple in 66 (55%) cases (Fig. 2). Thus, VHs in most cases are characterized by a multiplicity of lesions. In the maxillofacial area, VH may be located both only in one, or a few segments, but all these segments are marginal or peripheral, the so-called embryonic prominences.

The clinical manifestations of VH are divided into 5 stages (Fig. 3) [9].

The first manifestations of VH may be seen only in infancy, at birth or at week 1 or month 1 of a infant's life. There is redness of a skin area or oral mucosa. In a few days, this area turns bright red and purple; these are apparent signs of the stage of active growth of vascular endotheliocytes.

From this point onwards, there is an active rise in the extent and volume of the vascular lesion. The active growth stage runs differently. In some infants, the lesion reaches over a short period of time (1 to 2 months) vast areas and volume, which involve completely the chin along with the lower lip,



Fig. 1 Patient O. aged 3 months. Diagnosis: solitary VH of the lower lip.



Fig. 2 Patient M. aged 4 months. Diagnosis: multiple VH in the lower lip, chin, and parotid regions

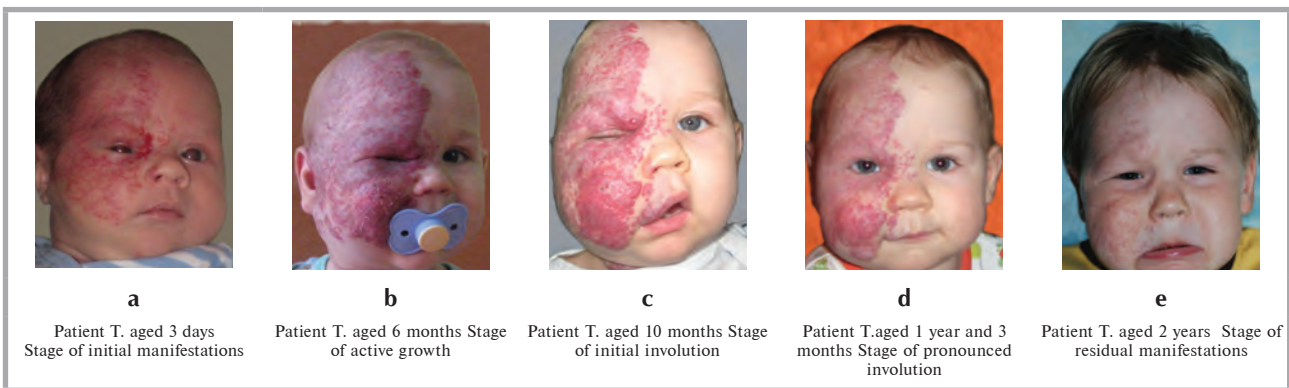


Fig. 3. Sequence of developmental stages for VH (a, b, c, d, e). The patient received pharmacological (propranolol) therapy so the stage of involution ran rather rapidly for this type of lesion.

cheek, and parotid area, as well as the right and left side of the face, neck, and occipital region. In others, the lesion reaches small sizes over 5-6 months and at this point its growth ceases. The active stage comes to an end at months 5-14 depending on the time of formation, extent, and volume of the lesion. The sizes of the lesions varied from a small point to extensive and space-occupying lesions affecting the face, some trunk portion, and limbs. There was regularity: the smaller the lesion, the earlier involution occurs.

At the stage of initial involution, the growth of the lesion is clinically observed to stop. There was paleness in some areas of VH. Extensive lesions became pale at the site where it originally occurred. Involution always started in the central area while the rim of bright red color was retained around the periphery of the lesion.

VH gradually turned lighter and reduced in extent and volume (a stage of pronounced involution). The process of involution may take 2 to 5-7 years, but it usually comes to an end by two year of age (Fig. 3).

When the patient receives drug therapy, the process of involution can accelerate appreciably.

In the same patient, lesions occurred in different parts of the body at a different time. These also involuted at different sites at a different time.

Some VHs develop intrauterinarily. In our observations, these were found in 54 (45%) cases. The sequence of developmental stages for hyperplasia was assessed in these cases in view of the fact that hyperplasia completes its development after birth, by undergoing other stages. Thus, a child can be born with VH at the stage of active growth or at the stage of involution with fibro-fatty remnants and a small amount of a vascular component. Lesions at different stages were observed in one and the same child.

VH was detected as being both isolated and as a part of syndromes. In our observations, 11 (9%) patients were diagnosed with the PHACE syndrome.

During the process of involution, the lesion disappeared completely or the vascular component disappeared and was replaced by fibro-fatty tissue (Fig. 4).

According to the depth of tissue involvement, VHs were divided into 3 types:

- type 1: only integuments (skin or mucosa) are affected in 31 (26%) patients (Fig. 1)
- type 2: deep tissues (subcutaneous fat, parotid glands) are affected in 8 (7%) patients (Fig. 4)
- type 3: (mixed) integuments and deep tissues are affected in 80 (67%) patients (Figs. 2, 5).

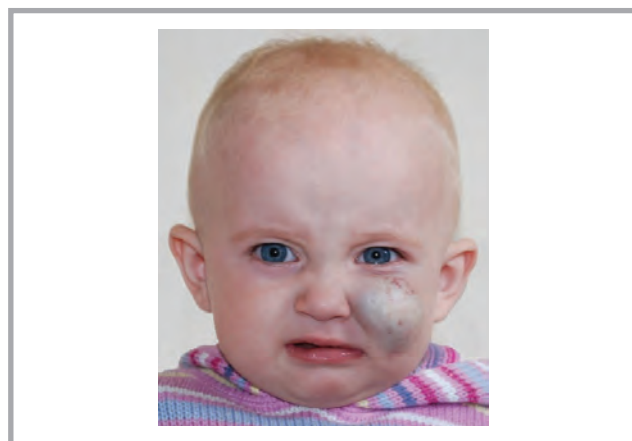


Fig. 4 Patient A. aged 8 months Diagnosis: solitary VH of the buccal region (deep tissues are affected). Stage of pronounced involution.

It should be noted that extensive facial VHs may spread or compress vital organs, which is a threat to the infant's life:

1. VH in the vocal cords and nose may be accompanied by airway obstruction. This was observed in 10 cases (8%).
2. VHs in the periorbital region or orbit may be accompanied by tissue compression of the contents of the orbit and by its deformation. This was observed in 3 cases (2.5%).
3. VH in the oral cavity, pterygomandibular and pharyngeal spaces may be accompanied by obstruction of the oral cavity or digestive tract. This was observed in 2 patients (1.6%).
4. VH in the parotid area, external acoustic meatus may be accompanied by auditory channel obstruction. This was observed in 5 patients (4%).
5. Facial bone deformity is one of the complications of vascular hyperplasia. This was observed in 3 patients (2.5%).

Particularly severe deformities occur when hyperplasia is located in the orbital region. Later on they appear as facial asymmetries, exophthalmos. This leads to the questions of what duration of treatment is and whether the observation tactic is relevant or irrelevant.

US diagnostics revealed that the echographic signs typical of VHs were numerous dilated vessels with pulsatile blood flow of varying velocities - from low-flow (up to 4-7 cm/sec) (Fig. 7) to high-flow (above 20 cm/sec) (Fig. 8). At



Fig. 5. Patient S. aged 6 months Diagnosis: multiple VH in the lower lip, chin, parotid region, and neck (ulceration in the lower lip and chin)



Fig. 6. Patient M. aged 6 month Diagnosis: single VH of the left buccal region (traces of left cheek injury that resulted in bleeding)

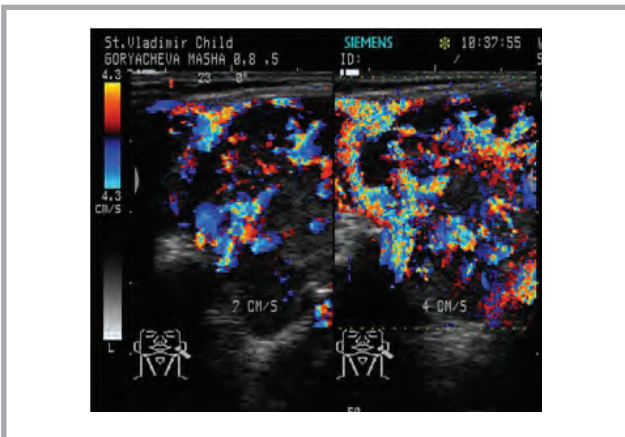


Fig. 7. Color flow mapping echograms. Low-flow registration mode - numerous actively functioning vessels with low-velocity (below 4-7 cm/sec) blood flow are visualized.

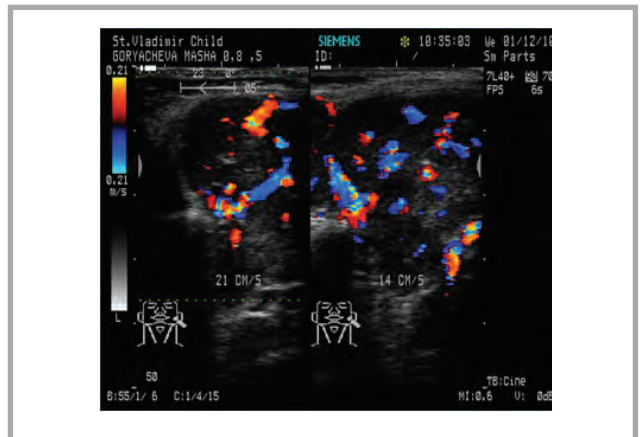


Fig. 8. Color flow mapping echograms. Numerous actively functioning vessels with high-velocity (above 20 cm/sec) blood flow are visualized. Low-flow vessels are not visualized

the same time, the dilated vessels were detectable not only in the area of VH, but also in the adjacent tissues.

On histology, the lesion tissue has a lobular structure. The lobes are composed of capillaries with a narrow lumen lined by “fleshy” epithelium. Endotheliocytes prevail at the stage of active growth. It follows that the vascular component, mainly the capillaries lined by proliferating epithelium, makes up the bulk of hyperplasia (Fig. 9).

The endotheliocytes are hyperplastic, “fleshy” with eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei. The endothelial cells show multiple mitoses (4 to 10 mitotic figures in different fields of vision at x 400 magnification). No pathological mitoses are found. The tissues in the pathological focus infiltrate subcutaneous fat and underlying skeletal muscles and destroy their fibers.

At the stages of involution, the VH tissue loses its lobular structure. The number of stained endothelial cells is much smaller, suggesting that the vascular component is reduced.

The VH tissue loses its lobular structure. There is a considerable decrease in the number of stained endothelial cells, characterizing the reduction of the vascular component (Fig. 10).

There is a reduction in both the number of capillaries and that in their endothelial cells. The extensive fields of fibrous and fatty tissue (collagen stroma and fibroblasts) replace the

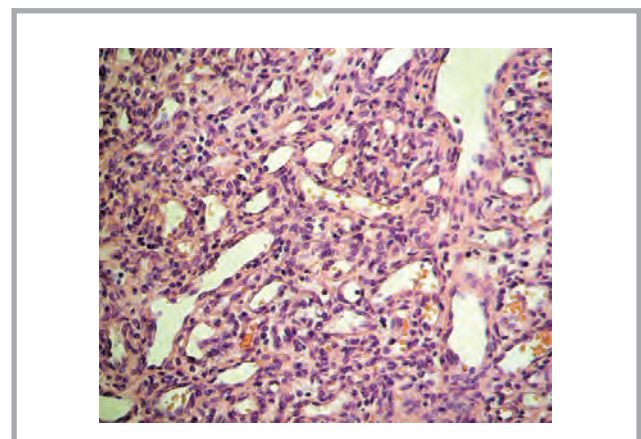


Рис. 9. Микроскопическая картина сосудистой гиперплазии на стадии активного роста. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x 200

capillaries. Fibrous and fatty tissues prevail at the stage of pronounced involution.

The feeding arteriole of VH is obliterated. The capillaries are lined by atrophic endothelium. The cells of the latter are

flattened on the clearly visible basement membrane.

The endotheliocyte cytoplasm is scanty and pale; the nuclei are oval and hyperchromatic. No mitoses or nucleoli are detectable. There is dilation of the capillary lumen that contains red blood cells.

At the residual stage, the interstitial cells are composed of fibroblasts and stroma that occupies the bulk of the focus of hyperplasia. The latter contains collagen and reticulin fibers that surround the interstitial fibroblasts (Fig. 11).

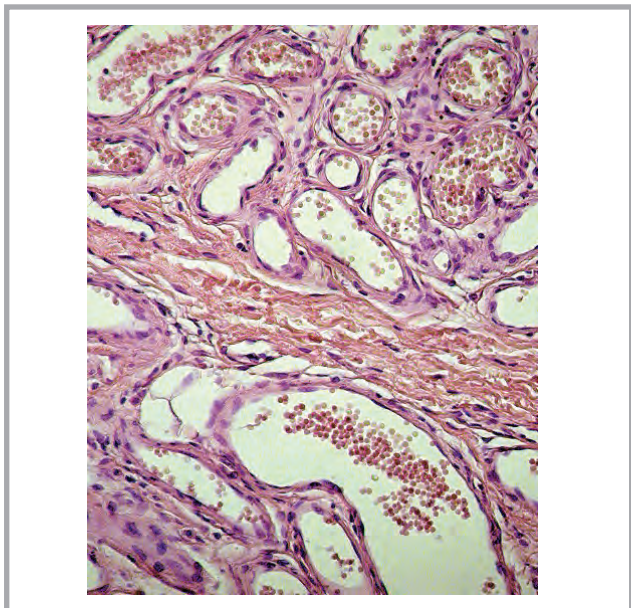


Fig. 10. Microscopic pattern of VH at the stage of involution. Hematoxyllin-eosin staining; magnification x 400

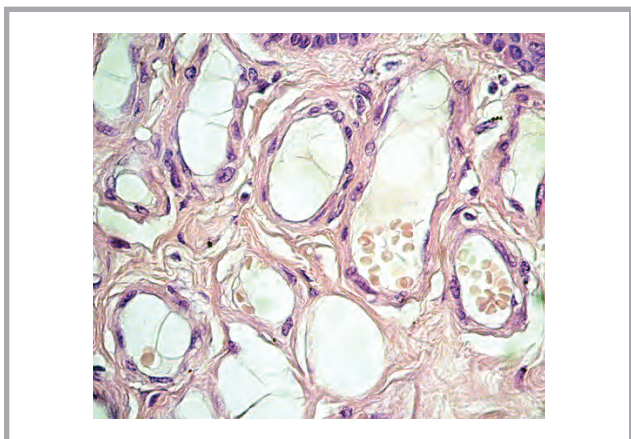


Fig. 11. Microscopic pattern of VH at the stage of residual manifestations. Hematoxyllin-eosin staining; magnification x 400

The cells were found to be CD34 positive. Thus, this lends credence to the view that this lesion is vascular in nature. At the stage of active growth the Ki-67 labeling index in the endotheliocyte nuclei is high and equal to 15-20% in our observations. At the stage of involution, it is low and less than 5%. At the stage of active growth, the level of GLUT-1 has been found to be higher than that at the stage of involution. Thus, its amount gradually falls during the involution process. At the residual stage, GLUT-1 may be present in minimal amounts or absent at all, which may also serve as an argument for those who classify the so-called CH as involuting and non-involuting.

Computer capillaroscopy

At the stage of initial manifestations of vascular hyperplasia, there is a preponderance of arteriolar-venular communications, with the capillaries being present in small amounts (Fig. 12).

The active growth stage is marked by a damaged capillary network and massive hemorrhages (Fig. 13).

The initial involution stage is characterized by the reduced density of the capillary network, abundant avascular zones, and single damaged vessels with red blood cell aggregation (Fig. 14).

At the stage of pronounced involution, capillaries are virtually absent with the avascular zones being present in abundance (Fig. 15).

The stage of residual manifestations is characterized by venous congestion, with the collecting venule being dilated (Fig. 16).

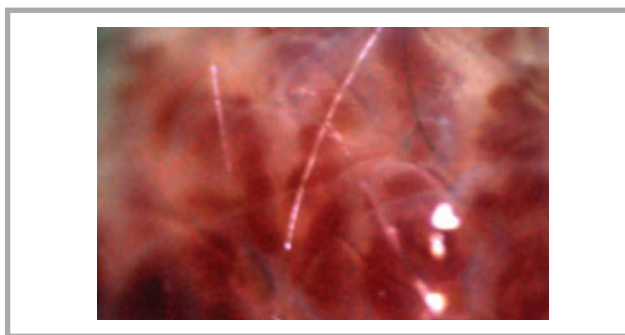


Fig. 12. Capillaroscopic pattern of microvessels at the stage of initial manifestations of VH. Magnification x 200

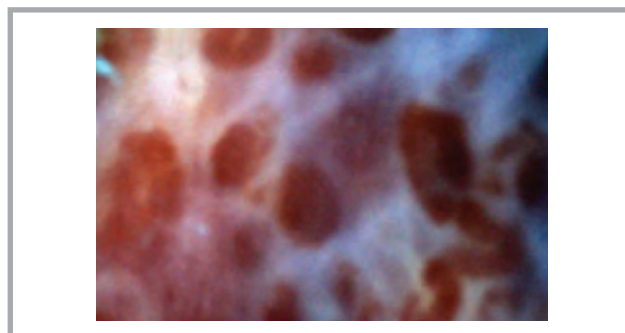


Fig. 13. Capillaroscopic pattern of microvessels at the stage of active growth of VH. Magnification x 200

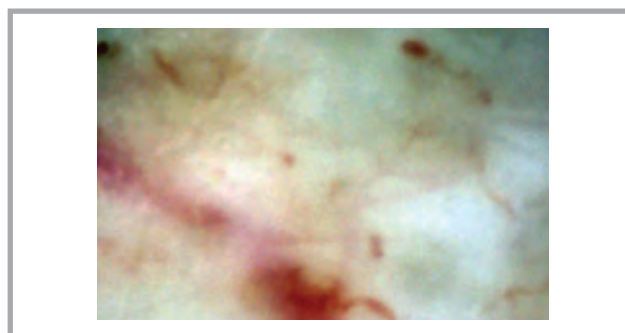


Fig. 14. Capillaroscopic pattern of microvessels at the stage of initial involution of VH. Magnification x 200

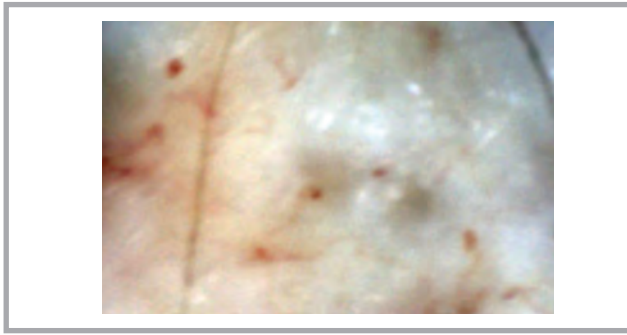


Fig. 15. Capillaroscopic pattern of microvessels at the stage of pronounced involution of VH. Magnification x 200

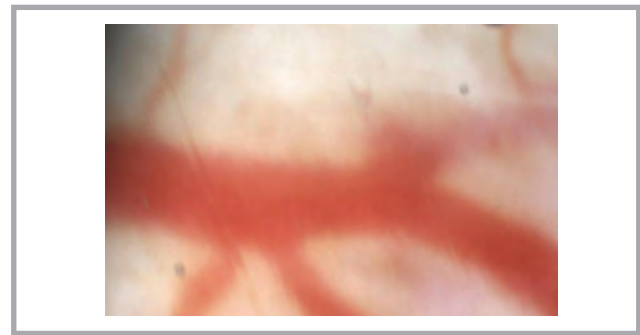


Fig. 16. Capillaroscopic pattern of microvessels at the stage of residual manifestations of vascular hyperplasia. Magnification x 200

Discussion

The history of the theory of the so-called hemangiomas has passed through a number of stages. The first systematization of hemangiomas was done by R. Virchow who classified them according to their macroscopic structure as simplex, cavernous, and racemosus, this systematization was basic for further classifications that accounted for the anatomic features of a vascular lesion, its depth and extent, the microscopic pattern of prevailing vessels, and a combination of different histological types of tumor cells. However, the classifications developed by S.D. Ternovsky (1959) [12], N.I. Kondrashin (1963) [6], Yu.F. Isakov, and Yu.A. Tikhonov (1974) [5] did not reflect the biological nature of vascular lesions, frequently resulting in inadequate treatment strategy.

Mulliken and Glowacki have made a breakthrough in understanding the biological nature of hemangiomas in their basic studies published in 1982. The authors proved that hemangiomas were biologically distinct. Some hemangiomas display the pronounced proliferative activity of endotheliocytes and, in accordance with this sign, are referred to as tumors and others do not show it and are classified as malformations. This classification is the basis of the new biological classification of vascular lesions, adopted at the 11th Rome Symposium of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) in 1996 [20]. All vascular lesions (anomalies according to the ISSVA terminology) are categorized into vascular tumors and vascular malformations. This classification has been universally recognized and is used in the ICD-10.

Vascular lesions are detectable in the maxillofacial region in 60-80% of cases [10, 14, 19, 22, 23, 24, 26, 27]. This is explicable on the basis of the so-called fissure theory for the occurrence of hemangiomas (Virchow). The complexity of tissue formation in this area is determined by the abundance of embryonic prominences and accordingly fissures. 25-30% of patients with facial "hemangiomas" are found to have vascular lesions in other parts of the body. 80% of patients have multiple lesions in the face and neck. The male to female ratios for children are 1:3, 1:4 [10, 11, 16, 20-23, 24, 27].

A major portion of vascular lesions (up to 70-90%) undergo spontaneous involution [1, 7, 10, 22, 23]. This type of vascular lesions is determined by the designation "infantile hemangioma". This type of the lesion is characterized by its intensive growth at 1-2 weeks to 4-5 months of an infant's life. The so-called rapidly involuting CH (RICH) have also the same tendency towards spontaneous involution; that is

to say, this nosological entity occurs in the intrauterine period and progresses to the involution stage at birth. Thus, the so-called IH and RICH show equal developmental principles, by differing only in the time of their occurrence. This naturally raises the question of whether these lesions characterized by involution are tumors and what treatment strategy is.

Keen interest in these lesions in the world has motivated active studies of the pathomorphology of "hemangiomas". The use of immunohistochemical techniques allowed to study metabolic processes in the lesion at the tissue level. The so-called IH at the stage of active growth is characterized by increases in endothelial cell metabolism (expression of glucose transporter GLUT-1 protein), vascular endothelial growth factor (VEGF) and basement membrane fibroblast growth factor (bFGF), and activation in endothelial cell proliferation (expression of the markers PCNA and LYVE-1/CD31) [9, 11, 21, 36, 37].

In 2010 a group of investigators (Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grogoryan A.S. et al.) was the world's first to identify vascular hyperplasia as a nosological entity.

The main thing that have been achieved is the understanding that the so-called "Hs" and "CHs" are not tumors, but these are reactive developing and then involuting processes – hyperplasias. Their occurrence is presumably associated with fetal tissue hypoxia.

Hyperplasia of blood vessels is much more common in premature infants with birth weights of below 1000 g [14, 21, 38]. Immaturity is generally the body's urge to get rid of the fetus because of maternal or fetal problems or problems occurring between the mother and fetus. In each of these cases, too, this is always fetal hypoxia. This leads to the conclusion that the latter is a predictor of fetal immaturity; it may be also assumed that it is the major cause of VH in infants.

It is the opinion of Bashmakova N.V. (2011) that patients with miscarriage are a group at risk for placental insufficiency leading to hypotrophy, chronic fetal hypoxia, and poor pregnancy outcomes [1].

In our observations, history data showed that the mothers had taken drugs, such as Gynipral, Utrogestan, Dufaston, during gestation in 72 (66%) cases. The frequent reasons for Gynipral use are known to be uterine hypertonus, i.e. threatened miscarriage and hence fetal hypoxia.

Utrogestan and Dufaston are used for threatened abortion since progesterone-containing agents reduce the contractility of the uterine and fallopian tubes. Thus, it can be said again that this is fetal hypoxia [1, 8].

Umbilical cord entanglement, i.e. also fetal hypoxia, was noted in 18 (15%) cases.

As early as 1863, Virchow established the formation of “hemangiomas” in the places where the embryo has branchial clefts, i.e. in the area of fusion of embryonic prominences: eyelids, ears, cheeks, lips, and nasobuccal region (Fig. 17). This provides an explanation for VH predominant occurring in the maxillofacial area with its complex anatomy, abundant embryonic prominences per unit of tissue. The peripheral parts of the prominences are the most actively developing area that provides the growth and fusion of the prominences. Therefore, it is the peripheral area of the embryonic prominences as the metabolically most active one that is most sensitive to fetal hypoxia and it is the site where reactive VH may be expected to develop to compensate for hypoxia. Thus, VH occurs at the periphery of embryonic prominences rather than in the branchial clefts: this may be either in the prominences fusion area (such as parotideomasseteric, buccal, and infraorbital regions, nasal root) or in the peripheral part of the prominence (such as nasal tip). The main feature of VH is its property to undergo involution, which is noted in 100% of our and other authors’ observations regarding the so-called IH [14, 38].

VH tissues are an abundant bulk of cells, which must be vascularized. If the rate of VH growth (cell overgrowth) exceeds that of vascularization, the VH cells begin to necrotize. This manifests itself as ulceration. Ulceration here is a manifestation of trophic disorders due to tissue hypoxia. After ulceration, scarring occurs, which promotes involution.

The involution phase is marked by the inversion of most immunohistochemical parameters and the persistence of high bFGF expression that characterizes the on-going development of fibrous tissue in the basement membranes forming capillaries and the active urokinase level indicating the active rearrangement of connective tissue. In clinical interpretation, this is associated with the vascular component in the focus of lesion and replacement of its partial volume by fibrous and fatty tissue. These fibro-fatty complexes at the residual stage of hyperplasia appear as bumps above the skin of this or that volume of tissues or palpable as well-outlined elastic lesions within the thickness of the tissue in the projection of the pre-existing focus of hyperplasia. It seems likely that it is these facts that have given grounds to insert the terms and definitions of CHs (RICH and NICH) into the ISSVA classification (1996).

According to other authors’ data, involution of the so-called IH, i.e. VH, occurs slowly and comes to an end at the age of 2-3, 5-7, and 9 in 30, 50-80, and 90%, respectively [9, 13, 14, 19-22].

Pronounced scars are noted to form in 20-50% of patients. In 10% of patients, the involution may be incomplete, with the residual vascular elements being preserved [9, 22]. Apparently the subjectivity factor also exerts influence on the assessment of involution.

Mobilization of endothelial cells that are required to invade into the surrounding tissues has been ascertained to be ensured by the activation of the enzyme type IV collagenase that destroys type IV collagen, the major component of the basement membrane and urokinase, and to lower the activity of a tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) that splits the intercellular matrix [23].

The processes of apoptosis in developing vessels are inhibited as evidenced by reduced mast cell activity at the stage of active growth of the so-called IH [23, 35].



Fig. 17. Schematic representation of the head of an embryo and the head of a child with the shaded areas where VH most frequently occurs

Consequently, the focus of hyperplasia (the so-called IH) enlarges not only due to the proliferation of endothelial cells, but to that of the entire complex of capillary wall tissues. At the same time the biological mechanisms of angiogenesis are activated. The development of the so-called IH resembles in this feature the development of the placenta that is a biological model of VH. The placenta and IH have been found to have a considerable similarity in their morphological, phenotypic, and immunohistochemical characteristics: the expression of GLUT-1, merosin, Lewis Y antigen, F and Y receptor II [8, 20, 34]. This significant similarity between IH and the placenta has given grounds to advance the hypothesis on the occurrence of IH, according to which the latter results from the essential condition of migration of placental cells into fetal tissues.

Uncontrolled angiogenesis is the central mechanism underlying the formation of “juvenile hemangiomas” (i.e. VHs), in which the density of newly formed blood vessels greatly exceed the metabolic needs of tissues [40-43]. The composition and concentration of the extracellular matrix also influence the ultimate result because it is not only a mechanical platform, but also a plastic substrate for endothelial cell proliferation. For example, when the basis for the substrate of the basement membrane is types IV and V collagens, the proliferation of endotheliocytes is much less than that when the interstitial substrate is present as types I and III collagens. This is a favorable factor for rapid cell proliferation and further leads to the emergence of multiple tube-like structures and vascular loops [34, 40].

The presence and active functioning of a developed vascular network that is dilated not only within vascular hyperplasia, but also in the adjacent (primarily underlying) tissues point to the fact that VH proper and a system of its hemodynamic support are a manifestation of the unified process, i.e. VH in its clinically detectable capillary part is only a peripheral component of an overall response of the vascular bed in this vascular segment.

Studies that reveal the genes regulating both proliferation and involution in the so-called IH and the role of gene aberrations in the occurrence of the so-called hemangiomas (Chung et al. 2012) [17] have been recently conducted.

Conclusion

- The main diagnostic method for VH is **clinical** (Fig. 18).
- **Radiodiagnosis** is used in unclear cases for

differential diagnosis within the group of vascular lesions to determine the topography of lesion before surgery, to specify the extent and depth of the lesion, and to identify the hemodynamic features of VH.

– **Computer capillaroscopy** can assess and parametrize the changes occurring in the microcirculatory bed at the stages of active growth and involution of VH. It is

reasonable to use this technique to diagnose VHs and to monitor the efficiency of pharmacological and laser therapies.

– **Morphological study.** This method is not necessary to make the diagnosis in most cases. It is usually used to define the nature of occurring changes or to identify residual foci in the specimens removed during surgery.

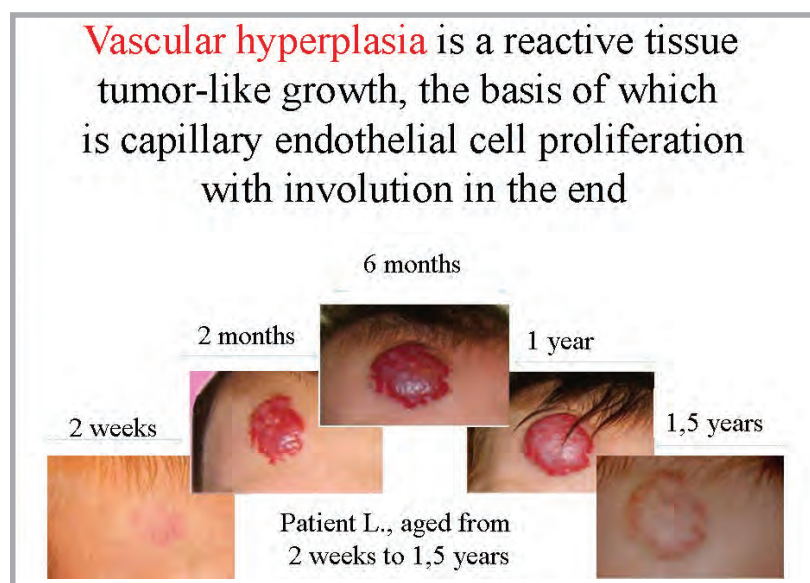


Fig. 18. Development and involution of hyperplasia

REFERENCES

1. *Bashmakova N.M. cit. after Marchenko L.A., Ilyina L.M.* Problems of miscarriage: the multifaceted role of progesterone // *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011. No 2. P. 28-33.
2. *Butorina A.V., Polyayev Yu.A., Shafranov V.V., Velskaya Yu.I., Vozdvizhensky I.S.* Hormonal treatment for extensive and deep hemangiomas in children. // *Voprosy Hematologii, Onkologii i Immunologii v Pediatrii*. 2004. - V. 3, No. 2.- P. 55-58.
3. *Butorina A.V., Polyayev Yu.A.* New technologies in the treatment of skin hemangiomas in children. // *Detskaya Bolnitsa*. Moscow, 2001.- No. 1.- P. 44-48..
4. *Volodina A.V., Pozdnyakov O.M.* Comparative aspects of posttraumatic and prenatal angio- and myogenesis in mammals // *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 1997. V. 124. No. 10. P. 460-465.
5. *Isakov Y.F., Tikhonov Y.A.* Congenital abnormalities of peripheral vessels in children. M.: Medicina, 1974. 231 c.
6. *Kondrashin N.I.* Hemangiomas in children: clinical features and treatment. Кондрашин, М.: Medicina, 1963.-С.102.
7. *Lebkova N.P., Kodryan A.A.* Histogenesis and mechanism of regression of congenital cutaneous angiomas in children (electron microscopic study) // *Arkhiv Patologii*. 1977. No. 3. P. 44–51.
8. International conference of the specialists club devoted to the problem of miscarriage *Per Speculum*. Dufaston in the prevention and treatment of recurrent miscarriage // *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011. No. 2. P. 80-87.
9. *Nadtochiy A.G., Roginsky V.V., Grigoryan A.S., Kovyazin A.V.* Reflections on the biological essence of infantile hemangiomas // *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2011.- No. 6.- P. 72-82.
10. *Roginsky V.V., Nadtochiy A.G., Grigoryan A.S. et al.* Diagnosis of overgrowths of blood vessels in the maxillofacial region and neck in children // *Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika*. 2010. V. 9. No. 1. P. 56–61.
11. *Roginsky V.V., Nadtochiy A.G., Grigoryan A.S. et al.* Overgrowths of blood vessels in the maxillofacial region and neck in children: a new view // *Stomatologiya*. 2011. V. 90. No. 4. P. 71–76.
12. *Temovsky S.D.* Pediatric surgery. M., 1959.
13. *Shevchenko Yu.L., Matveev S.A., Solovyev I.A.* Role of angiogenesis in health and disease // *Vestnik Rossiyskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*. 2001. No. 1(5). C. 92-97.
14. *Amir J., Metzker A., Krikler R., Reisner S.H.* Strawberry hemangioma in preterm infants // *Pediatr. Dermatol*. 1986. V. 3. № 4. P. 331–332.
15. *Boon L.M., Enjolras O., Mulliken J.B.* Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution // *J. Pediatr*. 1996. V. 128. № 3. P. 329–335.
16. *Bruckner A.L., Frieden I.J.* Hemangiomas of infancy // *J. Am.*

- Acad. Dermatol. 2003. V. 48. № 4. P. 477–493.
17. *Chang J, Most D, Bresnick S, Mehrara B, Steinbrech DS, Reinisch J, Longaker MT, Turk AE.* Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Jan;103(1):1-9
 18. *Drolet B.A., Esterly N.B., Frieden I.J.* Hemangiomas in children // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. № 3. P. 173–181.
 19. Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) // *Adv. Dermatol.* 1997. V. 13. P. 375–423.
 20. *Enjolras O., Soupre V., Picard A.* Classification of superficial vascular anomalies // *Presse Med.* 2010. V. 39. № 4. P. 457–464.
 21. *Enjolras O., Wassef M., Chapot R.* A Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. NY: Cambridge University Press, 2007. C. 3–24.
 22. *Finn M.C., Glowacki J., Mulliken J.B.* Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification // *J. Pediatr. Surg.* 1983. V. 18. № 6. P. 894–900.
 23. *Fishman S.J., Mulliken J.B.* Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // *Pediatr. Surg. North Am.* 1993. V. 40. № 6. P. 1177–1200.
 24. *Folkman J., Klagsburn M.* Angiogenic factor // *Science.* 1987. V. 235. № 4787. P. 442–447.
 25. *Goh S.G., Calonje E.* Cutaneous vascular tumours: an update // *Histopathology.* 2008. V. 52. № 6. P. 661–673.
 26. *Hemangioma Investigator Group, Haggstrom A.N., Drolet B.A. et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics // *J. Pediatr.* 2007. V. 150. № 3. P. 291–294.
 27. *Holmdahl K.* Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants // *Acta Paediatr.* 1955. V. 44. № 4. P. 370–379.
 28. *Jacobs A.H., Walton R.G.* The incidence of birthmarks in the neonate // *Pediatrics.* 1976. V. 58. № 2. P. 218–222.
 29. *Jnnin M. et al.*, Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J. Dermatol.* 2010, 37:283-298.
 30. *Leaute-Labreze L., Preys, Ezzedine K.* Infantile hemangioma: Part 1. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. Basis course classification and treatment of vascular anomalies. 2012, Malmo, Sweden, June 16.
 31. *Moses M.A.* The regulation of neovascularization of matrix metalloproteinases and their inhibitors // *Stem Cells.* 1997. V. 15. № 3. P. 180–189.
 32. *Mulliken J.B., Glowacki J.* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. V. 69. № 3. P. 412–422.
 33. *North P.E., Waner M., Mizeracki A. et al.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta // *Arch. Dermatol.* 2001. V. 137. № 5. P. 559–570.
 34. *North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mihm M.C. Jr.* GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas // *Hum. Pathol.* 2000. V. 31. № 1. P. 11–22.
 35. *Pediatric ENT / Ed. by Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 517 p.
 36. *Picard A., Boscolo E., Khan Z.A. et al.* IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatr. Res.* 2008. V. 63. № 3. P. 263–267.
 37. *Powell T.G., West C.R., Pharoah P.O., Cooke R.W.* Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // *Br. J. Dermatol.* 1987. V. 116. № 5. P. 635–641.
 38. *Rakusan K.* Coronary angiogenesis: From morphometry to molecular biology and back // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. V. 752. P. 257–266.
 39. *Smolinski K.N., Yan A.C.* Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics // *Clin. Pediatr.* 2005. V. 44. № 9. P. 747–766.
 40. *Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al.* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood // *J. Clin. Invest.* 1994. V. 93. № 6. P. 2357–2364.
 41. The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16-19
 42. *Tollefson M., Frieden I.* Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us // The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16-19th, 2012, Program, P.
 43. Treacero. Surgery on Hemangiomas. The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Basic course Classification and Treatment of Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16-19
 44. *Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al.* Head and neck vascular anomalies in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009. V. 73. Suppl. 1. P. S71–S76.
 45. *Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P. et al.* Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2006. V. 51. № 4–5. P. 263–281.
 46. *Wendling P.* Hemangioma risk tied to birth weight // *Skin & Allergy News (digital edition).* 2008. V. 39. № 9. P. 5–11.
 47. *Wu I et al.* Gastrointestinal Infantile Hemangiomas: A retrospective analysis // The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmo, Sweden, June 16- 19th, 2012, Program, P.
 48. *Zhang L., Lin X., Wand W. et al.* Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. V. 116. № 1. P. 200–204.

Some aspects of the pathogenesis of blood vessel anomalies of the maxillofacial region in children according to computer capillaroscopy findings and morphological data

Cand. Med. Sci. MUSTAFINA F.K., PhD prof. KRECHINA E.K., prof. ROGINSKY V.V.,
Cand. Med. Sci. BLIZNYUKOV O.P., ABRAMOVA E.A., KUZMENKOVA L.O., REPINA E.A., BARANOV V.V.

CRIDMS of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (MHSDRF),
Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, MHSDRF

The clinical and morphological study of the microvasculature of vascular lesions of the maxillofacial region in children was conducted, based on the new concept (Roginsky V.V. et al, 2011.), using computer capillaroscopy, histological and immunohistochemical methods. The characteristic changes were revealed in the microvasculature at different stages of development of vascular hyperplasias (so-called infantile and congenital hemangiomas). A comparative analysis of functional and morphological methods was performed.

Keywords: computer capillaroscopy, microcirculatory system, vascular hyperplasias (so-called infantile and congenital hemangiomas), morphology.

Introduction

Blood vessel anomalies have a significant prevalence rate, affecting 1: 580 to 1: 1200 newborns; 68-74% of them occur in the head and neck area (Dyakova S.V. et al. 2007; Enjolras, 2007, M.Tollefsont 2012, M.Liang et al. 2012, E.Popet 2012, L. Welber et al. 2012, Eun-Kynug M. Kwont et al. 2012, M.Fernanda Greco et al. 2012, D.Herman 2012).

The important step in understanding and determining the nature of vascular lesions was the work of a group of researchers (Roginsky V.V. et al., 2010, 2011; Nadtochy A.G. et al., 2011), who distinguished from other vascular anomalies a distinct nosological entity - hyperplasia. This lesion occurs only in children and is the most frequent (in comparison with vascular malformations and vascular tumors).

Currently in clinical practice great attention is paid to studying of the pathogenesis of vascular lesions. The following methods are used for diagnosis and monitoring of the efficacy of treatment of vascular lesions of the maxillofacial region: radiology, endoscopy, morphology, immunohistochemistry, these methods are complicated, invasive, and require anesthetic securing.

For the past 1,5 years in addition to traditional clinical methods of examination of such patients a computer capillaroscopy was implemented into clinical practice at the Clinic of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry at CRIDMS. Computer capillaroscopy based on qualitatively new television and computer technologies allows investigation of the smallest blood vessels, the capillaries.

The promotion of modern methods of investigation of microcirculation into clinical practice has become possible due to technical achievements associated with the implementation of computer technologies (Gurfinkel Y.I., Kudutkina M.I., 2003). Computer capillaroscopy has a special place among these methods, as it is highly informative and the objects of observation are available in real-time mode.

Objective: to study the pathogenesis of vascular lesions according to computer capillaroscopy findings and morphological data with comparative analysis of obtained results.

Materials and Methods

According to the objective of the research, a study was conducted in 100 patients with vascular hyperplasia (so-called IH) aged from 2 weeks to 4 years. The study group was divided into five groups according to the stage of the development of vascular hyperplasia.

The first group included 9 patients (the stage of initial manifestations). The second group included 29 patients (the stage of active growth). The third group consisted of 21 patients (the stage of initial involution). The fourth group consisted of 16 patients (the stage of pronounced involution). The fifth group consisted of 15 patients (the residual stage). The control group consisted of 10 patients.

All patients underwent computer capillaroscopy examination with the use of computer capillaroscope 4.1 with magnification of 200 to 400X and resolution of 1.0 μm , produced by JSC «Center for Analysis of Substances». By means of capillaroscopy the following was studied: morphology, special features of angioarchitecture, density of capillary network, diameters of microvessels.

Histological and immunohistochemical analyses were performed. Materials for the research were obtained through biopsy or surgical resection. All surgical procedures were performed under general anesthesia.

Tissue material excised during surgery, was fixed in 10% formalin during 12-18 h, dehydrated in alcohol (70-96%) and embedded in paraffin. From the paraffin blocks 3-4 μm case sections were prepared. Sections were stained with hematoxylin and eosin and picrofuchsin, which stains the nuclei of endothelial cells.

The following monoclonal antibodies (DAKO, Denmark) were used for the immunohistochemical study: antibody to vimentin (clone Vim3B4), antibody to α -actin smooth muscles (clone 1A4), antibody to the endothelial cell antigen CD31 (clone JC70A), antibody to endothelial cell antigen CD34 (clone QBEnd10), antibody to endothelial cell antigen factor 8 (WF) (clone F8/86), antibody to glucose transporter Glut-1 (Glut-1 clone).

The statistical analysis was carried out on a personal computer IBM PS / AT using the programs MS Excel and MS Access.

Results and discussion

According to computer capillaroscopy examination of the microvasculature of the skin of forehead, infraorbital area, upper lip and chin of patients of the control group, all parts of microvessels presented, they had small diameter and relatively high density (Fig. 1).

The density of capillary network was $7,0 \pm 0,3$, the diameters of microvessels were $9,0 \pm 0,5 \mu\text{m}$ on the arterial side and $11 \pm 0,4 \mu\text{m}$ - on the venous side. (Table 1)

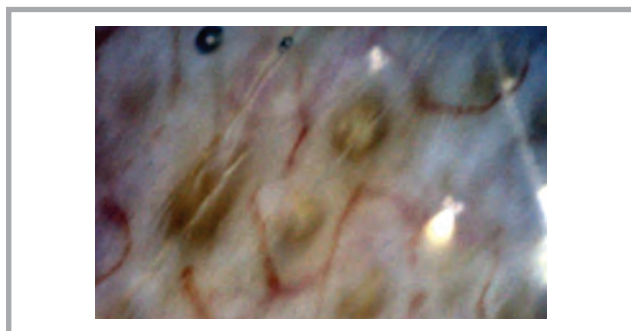


Figure 1. Microvessels of the normal skin of the forehead and buccal region.

The predominance of arteriolar-venular anastomoses with a small number of capillaries, arterial vasodilation, high intensity of blood flow, domination of impaired, excessive blood flow were revealed at the stage of initial manifestations in the patients of the first group. (Fig. 2).

The density of capillary network increased 2-fold compared to normal and accounted for $12,5 \pm 0,5\%$, diameters of microvessels increased 1.5-fold and accounted for $11,0 \pm 0,3 \mu\text{m}$ on the arterial side (AS) and $13,0 \pm 0,8 \mu\text{m}$ - on the venous side (VS) (Table 1).

Patients of the second group (at the stage of active growth) were found to have destruction of the capillary network, massive hemorrhage and impaired venous outflow (Fig. 3). The diameters of microvessels increased approximately 2-fold and accounted for $18,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$ on the arterial side and $27,0 \pm 0,3 \mu\text{m}$ - on the venous side.

The examination of the third group of patients (at the stage of initial involution) revealed the decline of microcirculation level, numerous avascular zones, single damaged blood vessels with erythrocyte aggregation (Fig. 4). The density of the capillary network decreased almost 3-fold and accounted for $2,0 \pm 0,1\%$ (Table 1).

At the stage of pronounced involution in the fourth group of patients an abrupt decrease in the density of the capillary network was revealed, as well as single damaged vessels with erythrocyte aggregation and avascular zones (Fig. 5) The density of capillary network decreased almost 3-fold and accounted for 2%.

At the stage of pronounced involution in the fourth group of patients an abrupt decrease in the density of the capillary network was revealed, as well as single damaged vessels with erythrocyte aggregation and avascular zones (Fig. 5) The density of capillary network decreased almost 3-fold and accounted for 2%.

In the fifth group the residual stage was characterized by large avascular zones with enlarged postcapillary and collecting venules and tortuous microvessels (Fig. 6).

Morphological analysis of the first and the second group (the stage of initial manifestation and the stage of active

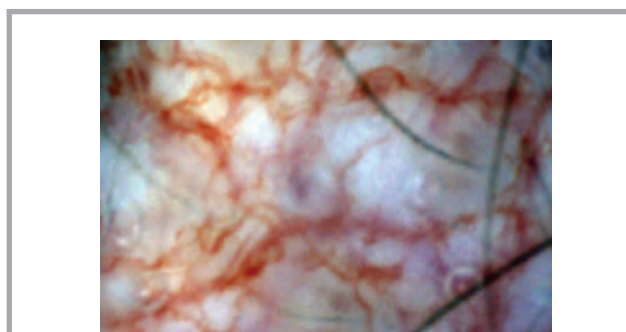


Figure 2. Vascular hyperplasia at the stage of initial manifestations

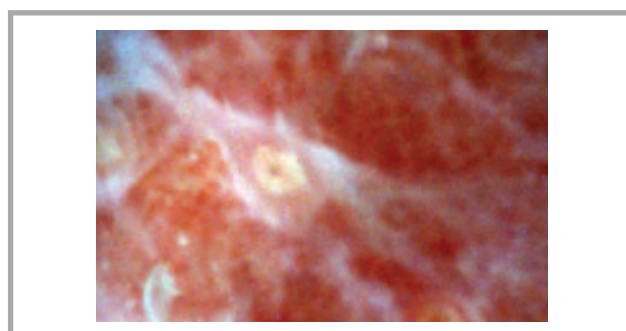


Figure 3. The stage of active growth

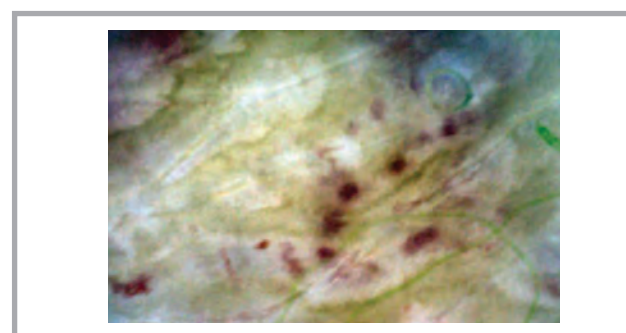


Figure 4. The stage of initial involution

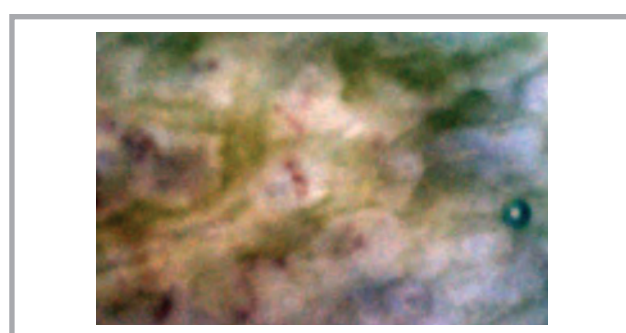


Figure 5. The stage of pronounced involution

growth) revealed the following: the morphological substrate of vascular hyperplasia were capillaries, lined by the proliferating endothelium (Fig. 7).

Endothelial cells were hyperplastic - looked "plump" ("lush") with eosinophilic cytoplasm and round-oval hyperchromatic nuclei. Nucleoli were not defined, the figures of mitosis in endothelial cells were numerous (in different areas of hyperplasia 4 - 10 mitotic figures were revealed in 10 obser-

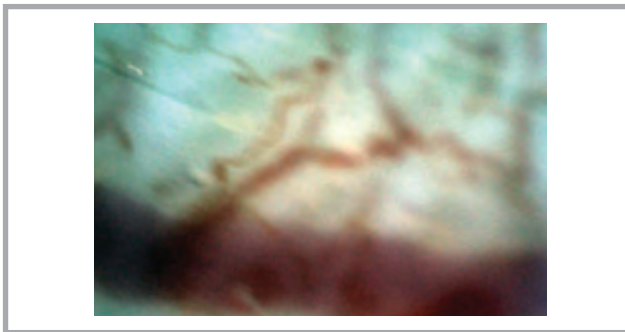


Рис.6. Figure 6. The residual stage

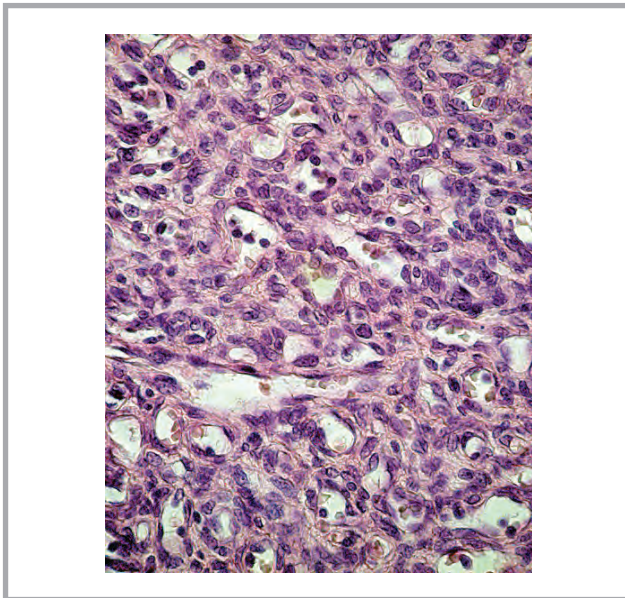


Figure 7. Vascular hyperplasia, the stage of initial manifestations. Hematoxylin and eosin stain, magnification x400

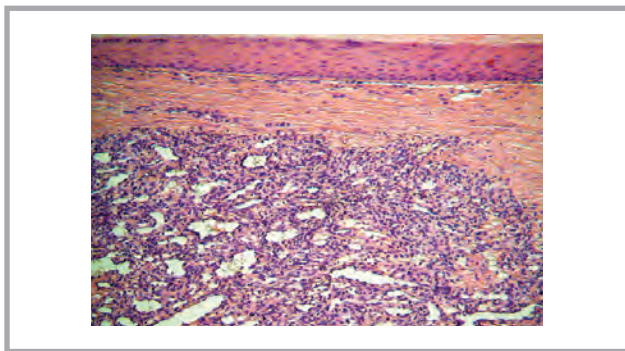


Figure 8. Vascular hyperplasia, the stage of active growth. Hematoxylin and eosin stain, magnification x50

vation sites with magnification of 400x), figures of pathological mitoses were not defined.

Immunomorphological study of the capillary endothelium of the vascular hyperplasia at the stage of active growth revealed the following:

- Expression of CD31, CD34 and factor VIII in the cell membrane and cytoplasm of 90-95% of the cells;
- Expression of VEGFR3 in the cytoplasm of 20-25% of the cells;

- Expression of Glut-1 in the cytoplasm of 70-75% of the cells;
- Expression of Ki-67 (MIB-1) in the nuclei of 15-25% of the cells.

Thus, endothelial cells of vascular hyperplasia at the stage of active growth were characterized by:

- High level of proliferation (mitotically dividing endothelial cells accounted for 15-25% of the cell population of hyperplasia);
- High level of expression of vascular endothelial growth factor receptor type 3 (cells positive for this growth factor accounted for 20-25% of the cell population of vascular hyperplasia) and the glucose transporter Glut-1.

In the third and fourth groups (the stages of initial and pronounced involution) the following characteristic changes were observed: the node of vascular hyperplasia was not formed.

Tissue of vascular hyperplasia lost its lobular structure, the capillaries were surrounded by the fibrous and adipose tissue (Fig. 9).

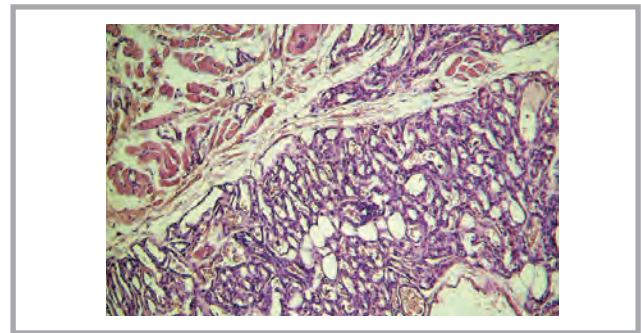


Рисунок 9. Vascular hyperplasia, the stage of initial involution. Hematoxylin and eosin stain, magnification x50

Involution (reducing of the number of capillaries and endothelial cells) encompassed the central and the peripheral parts of the vascular hyperplasia.

Collagen stroma and fibroblasts (fibrous tissue) replaced the capillaries and accounted for more than 2/3 of the tissue of vascular hyperplasia. "Feeding" ("stem", "maternal") arteriole was obliterated. The morphological substrate of vascular hyperplasia were capillaries, lined by atrophic endothelium (Fig. 10).

Endothelial cells were flattened - "spread-eagle" on the basement membrane, which was clearly visible. The cytoplasm of endothelial cells was scanty, pale, nuclei were oval, hyperchromatic. Nucleoli and mitotic figures were not determined. The lumen of capillaries was expanded, oval, lined with flattened endothelial cells. Erythrocytes were detected in the lumen of the capillaries.

The fifth group (the residual stage).

Interstitial cells - fibroblasts and myofibroblasts - were visible among the capillaries. Interstitial fibroblasts and stroma encompassed more than 2/3 of the tissue of vascular hyperplasia (Fig. 11).

The stroma was presented by collagen and reticulin fibers, surrounded by interstitial fibroblasts.

Immunomorphological study

The following was determined in the capillary endothelium of the vascular hyperplasia at the stage of involution:

- Expression of CD31, CD34 and factor VIII in the plasma membrane and cytoplasm of 90% of the cells;
- Expression of VEGFR3 in the cytoplasm of less than 2% of the cells

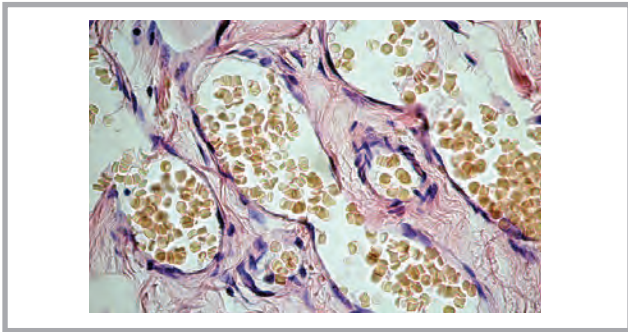


Figure 10. Vascular hyperplasia, the stage of pronounced involution. Hematoxylin and eosin stain, magnification x200.

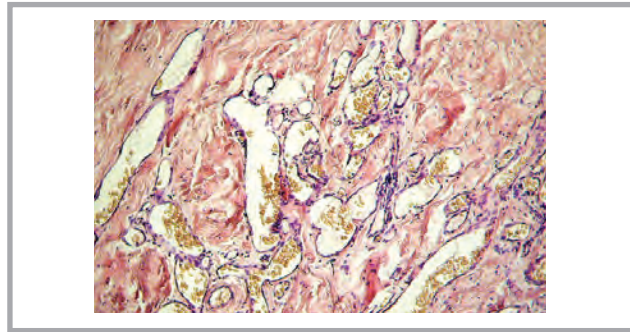


Figure 11. Vascular hyperplasia, the residual stage. Hematoxylin and eosin stain, magnification x400

- Expression of Glut-1 in the cytoplasm of 2-5% of the cells;
- Expression of Ki-67 (MIB-1) in the nuclei of less than 2% of the cells.

Thus, endothelial cells of vascular hyperplasia at the stage of involution are characterized by the following features:

- Low level of proliferation (mitotically dividing endothelial cells accounted for less than 2% of the cell population of vascular hyperplasia);
- A low level of expression of vascular endothelial growth factor receptor type 3 (pool of cells positive for this growth factor was less than 2% of the cell population of vascular hyperplasia) and the glucose transporter Glut-1.

Conclusion:

The comparative analysis of clinical, functional and morphological methods of studies have shown that the clinical presentation of vascular hyperplasia (VH) of the maxillofacial region is correlated with computer capillaroscopy findings.

The results of computer capillaroscopy examination of each stage of vascular hyperplasia (VH) performed in the research are fully confirmed by the latest morphological studies.

Thus, computer capillaroscopy is one of the most effective methods of diagnosis and monitoring of the development and involution of vascular hyperplasia.

Table 1
Morphometric data of the microvasculature according to the results of capillaroscopy examination of vascular hyperplasias of the maxillofacial region

| Stages | Standard | | | The Stage of Initial Manifestation | | | The stage of active growth | | | The stage of involution | | | The residual stage | | |
|------------|-------------------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------|-------------------------------|----------------------|--------|
| Parameters | Density of capillary network% | d cap. μm | | Density of capillary network% | d cap. μm | | Density of capillary network% | d cap. μm | | Density of capillary network% | d cap. μm | | Density of capillary network% | d cap. μm | |
| | | arterial | venous | | arterial | venous | | arterial | venous | | arterial | venous | | arterial | venous |
| data | 7,0 \pm 0,3 | 9,0 \pm 0,5 | 11 \pm 0,4 | 12,5 \pm 0,5 | 11,0 \pm 0,3 | 13,0 \pm 0,8 | - | 18,5 \pm 0,2 | 27,0 \pm 0,3 | 2,0 \pm 0,1 | - | - | - | - | - |

ЛИТЕРАТУРА

1. Gurfinkel Y.I., Kudutkina M.I. Non-invasive computer capillaroscopy options for quantitative assessment of microcirculation parameters in health and disease. // Proceedings of The Fifth Scientific conference // «Diagnosis and treatment of disorders of the regulation of cardiovascular system, «2003. - p.66-72.
2. Dyakova S.V., Shafranov V.V., Borhunova E.N. On the question of classification of congenital tumors and dysplasia of the peripheral vasculature in children // Education, Science and Practice in Dentistry the combined subjects «Oncology in dentistry». Proceedings of the 4th All-Russian Scientific-Practical conference. - St. Petersburg., - 2007. - P. 37-38.
3. Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I., Mishnev O.D. Morphology and pathomorphology. Expression of growth factors in endothelial cells in vascular malformations // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. -M., 2009 Vol. 147, N 3.
4. Petrunichev V.V. Methods of diagnosis of hemangiomas of maxillofacial area in children // Dental diseases in children. Tver-2000. -C. 156-160.
5. Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grigoryan A.S., Sokolov Y.Y., Soldatsky Y.L., Kovyazin V.A., Paltova S.Y., Romanov D.V. Diagnosis of blood vessels lesions of the maxillofacial and neck areas in children // Preventive and pediatric dentistry. -2010. - V. 9, N 1 (32). , P.56-61.
6. Al-Adnani M., Williams S., Rampling D., Ashworth M., Malone M., Sebire N.J. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system // J. Clin. Pathol. -2006. - Vol. 59. N 12. - P. 1278-1282.
7. Dadras S.S., North P.E., Bertocini J., Mihm M.C., Detmar M. Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state // Mod. Pathol. -2004. -Vol. 17, N9.-P.1068-1079.
8. Hernandez F., Navarro M., Encinas J.L., Lopez Gutierrez J.C., Lopez Santamaria M., Nuria Leal, Martinez L., Patron M., Tovar J.A. The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children // J. Pediatric Surg. -2005. - Vol.40. -P. 801-804.
9. Enjolras O., Picard A., Soupre V. Congenital haemangiomas and other rare infantile vascular tumours // Ann. Chir. Plast. -2006. -Vol.51 -P. 339-346.
10. Goh S.G., Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update // Histopathology. 2008. V. 52.№ 6. P. 661-673.
11. Powell T.G., West C.R., Pharoah P.O., Cooke R.W. Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // Br. J. Dermatol. 1987. V. 116. № 5. P. 635-641.
12. Tollefson M., Frieden I. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us// The 19th International Workshop on Vascular Anomalies, Malmö, Sweden, June 16-19th, 2012, Program, P.

Treatment strategy in children with vascular hyperplasias (the so-called infantile and congenial hemangiomas) of the maxillofacial region: the literature review and the results of own studies)

PHD, Prof., ROGINSKY V.V.,

Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (CRIDMS), Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (MHSDRF)

PhD candidate REPINA E.A.,

Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry CRIDMS, MHSDRF

PhD, Prof. KOTLUKOVA N.P.,

Department of Hospital Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, MHSDRF

KUZMENKOVA L.O.,

Junior Researcher, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, CRIDMS, MHSDRF Δ.М.Н.

PhD, Prof. SOLDATSKY Y.L.,

Department of Otolaryngology, I.M. Sechenov First MSMU, MHSDRF

PAVELKO G.A.,

Head, Division of Consultative and Diagnostic Medicine, Clinic of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, CRIDMS, MHSDRF

PhD candidate TIMOFEEVA M.Y., Department of Hospital Pediatrics,

N.I. Pirogov RRMU, MHSDRF

ABRAMOVA E.A.,

Junior Researcher, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry CRIDMS, MHSDRF

Blood vessel anomalies (vascular tumors and vascular malformations) are common diseases in children, affecting up to 10% of newborns with 68-80% of them located in the head and neck area (9, 22,40,42,49,95), therefore the questions related to their treatment, are of great interest to specialists in various fields of medicine.

Until now, many experts use the collective term «hemangioma» to refer to a wide range of vascular lesions with different biological and pathological characteristics. The variants of this term, infantile hemangioma, congenital hemangioma, etc., do not clarify the understanding of these pathological processes. Moreover, according to the confusing terminology, these types of lesions officially belong to the group of vascular tumors which in many cases leads to inadequate treatment approach.

In 1982, Mulliken and Glowacki proposed a clinical-biological classification, in which vascular anomalies were divided into biologically active lesions, in which endothelial cells have a pronounced proliferative activity (hemangiomas), and biologically inert, in which the proliferative activity of the endothelium is absent (vascular malformations) (80). On the basis of this concept a modern classification was established by the International Research Society for the Study of vascular anomalies (ISSVA) in 1992 (52).

According to some researchers, the so-called hemangioma is a tumorous process, which, despite its benign nature, has the features of malignant growth (3,14,41,90). However, the so-called infantile hemangioma exhibits a very special evolution, which is characterized, above all, by the possibil-

ity of spontaneous involution (4,14,16,18,21,22,30,41,50,52, 65,90).

In this regard, a group of researchers (Roginsky V.V. et al., 2010-2011) suggested to distinguish a distinct group of vascular anomalies – vascular hyperplasias, and thus, classify hemangiomas not as vascular tumors, but as vascular hyperplasias. The authors suggested to determine this entity of vascular anomalies not on the basis of tumor growth, but on the basis of reactive proliferation of the endothelium caused by aberrancies of intrauterine development of the fetus (21, 22).

Classification of blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck in children (2011):

1. Non-tumoral vascular anomalies

A) vascular hyperplasias

- stage of initial manifestations
- stage of active growth
- stage of initial involution
- stage of pronounced involution
- stage of residual manifestations

B) vascular malformations

(syndromic and non-syndromic)

- capillary
- arterial
- venous

- combined
- arteriovenous fistula

2. Vascular tumors

- A) Benign
 - capillary hemangioma
 - angiofibroma
 - miscellaneous
- B) Malignant
 - angiosarcoma
 - hemangioendothelioma
 - miscellaneous

Thus, vascular hyperplasia is removed from the group of vascular tumors and distinguished as a distinct nosological entity. The key clinical features of vascular hyperplasia are: well-defined staging of the development, rapid growth in early infancy, slow spontaneous involution.

The results of own studies

Materials and methods: a selective retrospective analysis of case reports of 300 children with hyperplasia of blood vessels of the maxillofacial region and a prospective analysis of observations between years 2010 to 2011 (120 patients), the period after the introduction into clinical practice of a distinct nosological entity «vascular hyperplasia», were conducted.

The algorithm for the diagnosis verification was elaborated; it includes:

1. Clinical examination (history and physical examination)
2. Laboratory assessment:
 - US (with Doppler imaging).
 - CT with contrast - 5 examinations.
 - MRI - 52 examinations.
 - computer capillaroscopy in dynamics - 100 patients.

The results: up to 2010 year the probability of spontaneous involution of the blood vessel hyperplasia was not always considered, it led to the unreasonable use of aggressive treatment methods: cryotherapy - 22 patients (7,5%), radiotherapy - 15 patients (5%), steroid therapy - 15 patients (5%). Surgical treatment - 248 patients (82,5%) - was performed in vascular hyperplasias of all locations and at all stages of development, which in many cases caused adverse sequelae.

Since 2010 «infantile hemangiomas» have been removed from the group of vascular tumors and included into the group of vascular hyperplasias, it led to changes in treatment strategy.

Among the 120 patients 95 (79,16%) were female and 25

(20,83%) were male. The diagnosis was verified and the stage of the development of vascular hyperplasia was determined: the stage of active growth was determined in 51 patients (42,3%), the stage of involution - in 46 patients (38,4%), the residual stage - in 23 patients (19,3%). The lesion was focal in 89 patients (74%) and segmental in 31 patients (26%).

21 patients (17,5%) were managed by active observation (Fig. 1), propranolol was indicated in 52 patients (43,9%), surgical treatment was performed in 47 patients (38,6%).

At the stage of active growth active observation was recommended in 6 patients (5%). Active observation was performed with repeated clinical assessment every 2 weeks. Active observation was performed in 10 patients (8,3%) with vascular hyperplasia at the stage of involution and in 5 patients (4,1%) with hyperplasia at the residual stage.

Propranolol therapy was initiated in 36 patients (29,6%) with hyperplasia at the stage of active growth (Fig. 2) and in 16 patients (13,3%) with hyperplasia at the stage of initial involution. Propranolol was used in 16 patients (13,3%) with segmental hyperplasia and in 36 patients (30%) with focal hyperplasia. After the treatment surgical correction was necessary in 8 patients (6,7%).

Surgical treatment was performed mainly in focal lesions (36 patients - 30%), it was also the method of choice in hyperplasias at the residual stage (19 patients - 15,8%).

Surgical treatment was performed in vascular hyperplasias at non-critical sites at the stage of active growth, when excision couldn't cause any aesthetic damage or function threatening complications. During the operation in most cases the focus of hyperplasia was removed completely within healthy tissues, with subsequent closure of the defect with local tissues. In cases of voluminous lesions surgical intervention was performed in 2-3 stages. Affected tissues were treated with electrocoagulator or radiofrequency scalpel in order to prevent subsequent growth of vascular hyperplasia.

Surgical method is indispensable in vascular hyperplasias at the residual stage. It helps to eliminate the sequelae of the incomplete involution and achieve good aesthetic result (Fig. 3)

Discussion

The management of vascular hyperplasia is challenging, since, on the one hand, it involutes in 100% of cases (16, 18, 21, 22, 52, 90), on the other hand - it has potential for rapid and aggressive growth (14,19,30,31,42,45,50,65). Because of the probability of spontaneous involution, some vascular hyperplasias do not require treatment (18,30,31,47,57,58,91).

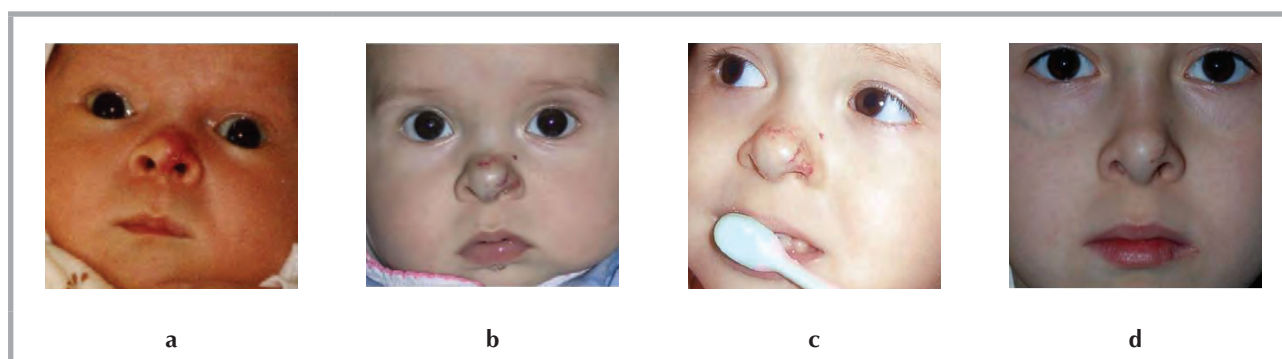


Fig. 1. Spontaneous involution of vascular hyperplasia of the nasal tip a) 1 month, b) 6 months, c) 2 years, d) 6 years



Fig. 2. (a, b). Patient A., 1 year and 2 months. Diagnosis: segmental vascular hyperplasia a) before treatment; b) the same patient after 6 months on propranolol

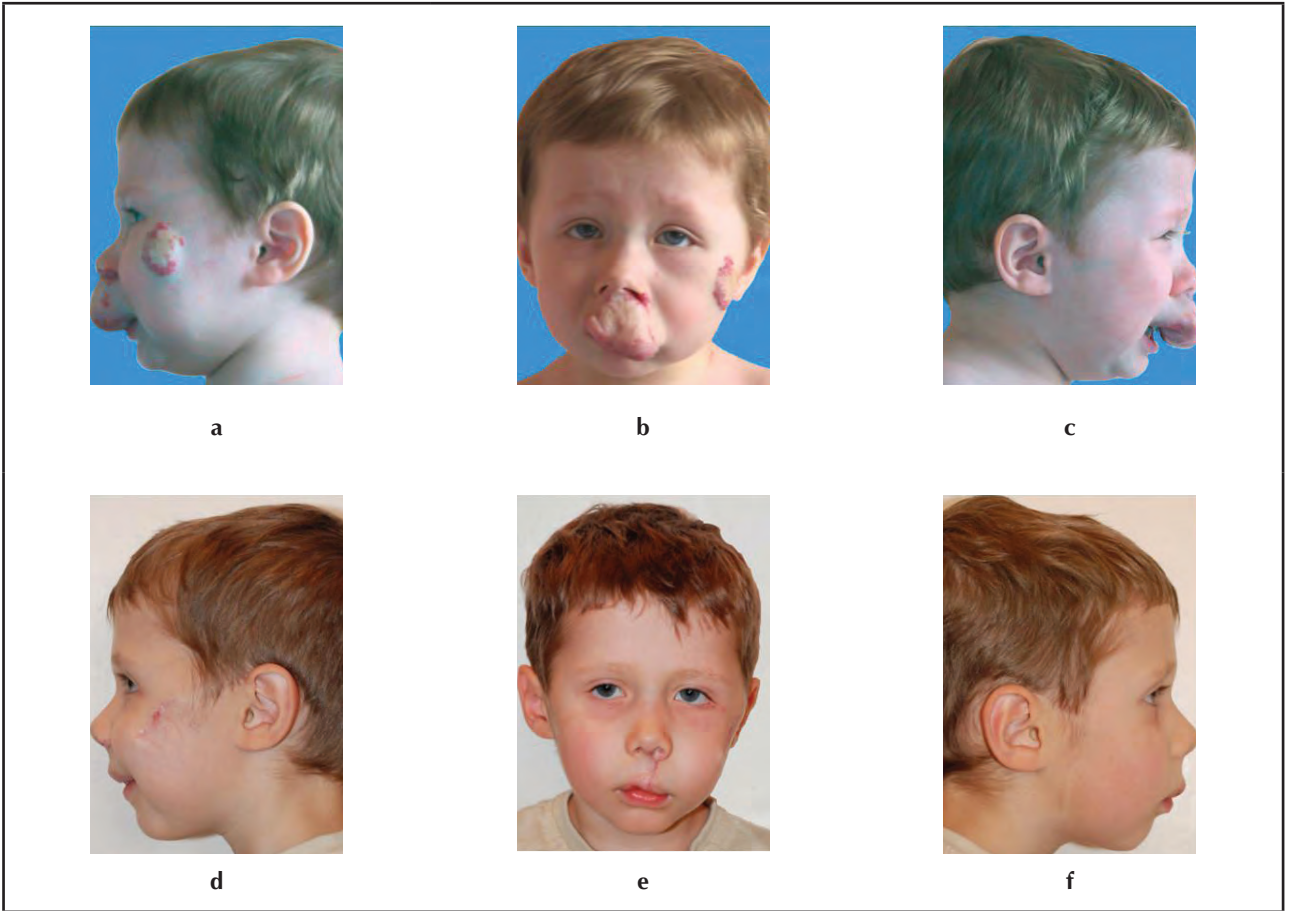


Рис. 3 Diagnosis: vascular hyperplasia of the upper lip and the left zygomatic region (a, b, c – residual stage; d, e, f – after the 3rd stage of surgical treatment)

In cases of alarming growth and critical location of the lesion the wait and see tactics as well as inadequate treatment approach can cause severe aesthetic damage and even life-threatening complications (14,24,42,50,52). Some variants of adverse localization of vascular hyperplasias should be highlighted and require special approach (Table 1).

Table 1. Location of vascular hyperplasias and possible risks.

| Location | Possible complications |
|--|--|
| Lower third of the face and the front area of the neck | Larynx involvement or subglottic hyperplasia with the risk of stridor, obstruction, respiratory distress |
| Oropharynx, lips | Ulceration, infection, cicatrization |
| Periorbital area | Strabismus, amblyopia, astigmatism |
| Nose, ears, parotidomasseteric region (periauricular area) | Deformation of cartilages, breathing disorder, ulceration, cicatrization |
| Complex combined involvement | Visceral involvement (liver, gastrointestinal tract, lungs, brain, cerebral membranes), hemorrhage |

Most complications occur at the stage of active growth. The early detection and management of these complications can help to prevent adverse sequelae.

About half of the vascular hyperplasias involute completely (16,22,30,52,54,63,90). After 3,5 years lesions do not show significant change. If at this age any residual symptoms are observed, like scarring, fibrofatty remnants, areas of skin atrophy and hypopigmentation, residual telangiectasia, dilated superficial veins, treatment should be initiated. With the prolongation of the involution stage, the number of complications increases. In vascular hyperplasias with involution completed after 6 years, residual manifestations that require correction are observed in 80% of cases (31,41,47,49,50,69,90).

Thus, we can formulate the following aims of the treatment of children with vascular hyperplasia of the maxillofacial region:

1. Prevention or reduction of vital, functional and aesthetic complications:

- Obstruction of the airways

- Compression of the eyeball
- Obstruction of the auditory canal
- Hemorrhage
- Ulceration
- Deformations of anatomical structures.

2. Management of residual changes:

- Excision of fibrofatty tissue
- Excision of scars
- Excision of abundant atrophic skin.

3. Social adaptation.

Hyperplasia of blood vessels leads to serious aesthetic damage, which worsens the quality of life both for children and their parents and makes socialization of the child very difficult.

Despite years of increased interest of surgeons in the problem of treatment of so-called “infantile hemangiomas,” no treatment protocol is universally accepted. The variety of forms, locations and prevalence rate dictate the need for continuous search of effective methods of treatment. There is still no universally accepted view on the optimal timing and methods of treatment (18,22,27,28,31,33,41,57,76,87,91). A variety of systemic and local methods of treatment have been developed. Unfortunately, however, the percentage of low efficacy rate remains quite high. Inadequate management and arising complications lead to unsatisfactory aesthetic and functional outcomes (1,5, 7,8,14,17,18,23,49,88).

The main effects of the treatment are achieved through systemic action on angiogenesis and local action on the pathological tissue. Systemic pharmacological therapy is performed with corticosteroids (topical, intralesional or peroral), recombinant interferon, cytostatic agents, beta-adrenergic receptor blocking agents. Local methods include surgical removal, cryotherapy, electrocoagulation, sclerotherapy, laser surgery, radiotherapy, electrochemical lyse, microwave destruction, fotochromotherapy (4, 5, 8, 14, 15, 19, 20, 29, 31, 62, 87, 91).

Prior to the treatment initiation, some patients need consultation of related specialists. Ophthalmologist should examine the child with vascular hyperplasia of periorbital area,



Fig. 4. Patient B., 3 лет. Patient B., 3 years. Diagnosis: vascular hyperplasia (residual stage). The lower part of the face, the front area of the neck and airways are affected. Carrier of tracheotomy tube

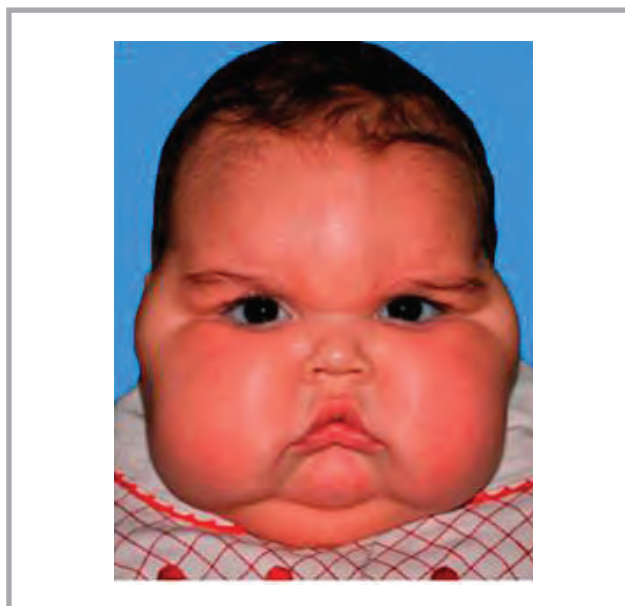


Fig. 5. Patient E., 7 month. Diagnosis: vascular hyperplasia of the larynx. After 5 months on prednisolone. Cushing syndrome.

especially involving the upper eyelid. Ophthalmoscopy is used to determine visual impairment, especially astigmatism and to prevent deprivation amblyopia (45, 61, 66). Patients with alarming growth of vascular hyperplasias, located in the areas of vital structures of the head and neck, especially in the respiratory tract and ear canal, should be examined by otolaryngologists (Fig. 4). Children with segmental lesions in the chin area have an increased incidence of vascular hyperplasia of the upper respiratory tract, thus, in the presence of some clinical signs (stentorous or stridor) the physician can detect the lesion and prevent possible complications in the future (24, 59, 67,72).

Systemic effect of the treatment is based on the inhibition of the angiogenesis factors. Corticosteroids have been the first line therapy for a long time; they have been in use since 1960 (5, 6, 7, 17, 50, 52, 63, 70, 75, 78, 91). The response rate of corticosteroids, according to various data, is between 30 and 80% (4, 5, 62, 91). Side effects of corticosteroids (Fig. 5, 6) include: temporary adrenal insufficiency, transient growth retardation, decrease in immunity, secondary signs of cataracts, hypertension, gastrointestinal pathology, Quincke's oedema (8, 11, 19, 20, 91). According to some researchers, steroid therapy is an adjuvant treatment method due to low potency of corticosteroids (complete recovery is registered only in 2-30% of children) and the necessity of combining it with other methods (4, 15, 26, 29, 91, 38, 67, 70, 76).

The use of recombinant interferon is based on its ability to decrease the proliferation of endothelial cells by down-regulation of fibroblast growth factor.

Spastic diplegia, the side-effect of interferon treatment, is reported to occur in 5-12% of cases. Other transient side-effects may be observed such as fever during the first weeks of treatment, anemia, neutropenia, elevation of hepatic transaminases (33, 38, 46, 86, 92).

According to some researchers, in lesions not responding to corticosteroids cytostatic agents can be an alternative to interferon treatment, particularly, vincristine at high-frequency low dosage - 0.5 mg/m² or 0,025 mg / kg / week in children less than 20 kg weight, or a short course of cyclophosphamide at a dosage of 10 mg / kg / day (39, 53, 71, 91). However, these medications are not widely used due to their severe neurotoxicity. Side-effects of vinkristine are: sensory, sometimes motor disorders, sensorimotor disturbances, seizures, psychiatric disorders, leucopenia. The most frequent and severe side-effect is ileus paralytic. In most cases vincristine induced neuropathy resolves upon the discontinuation or the decrease in vincristine dosage (55, 57, 69, 79, 82, 90, 91).

Because of the side effects induced by corticosteroids, interferon and cytostatic agents, a significant interest is paid to the research of beta-adrenergic receptor blocking agents for the treatment of children with so-called infantile hemangiomas.

In 2008 a French expert group headed by Christine Leaute-Labreze for the first time reported the efficacy of propranolol in 11 infants with rapidly growing hemangiomas in critical locations, where surgery did not seem appropriate. Subsequently propranolol treatment was successfully performed in 21 children. The therapy was carried out with an initial dose of 0.5 mg / kg /day with subsequent increase of the dosage up to 2 mg / kg /per day (37, 70, 75, 88, 91).

The treatment protocol was developed in the UK in the cooperation with the cardiologists. According to this protocol the dose of 1 mg / kg is administrated daily in three divided doses. In accordance with the recommendations the initial

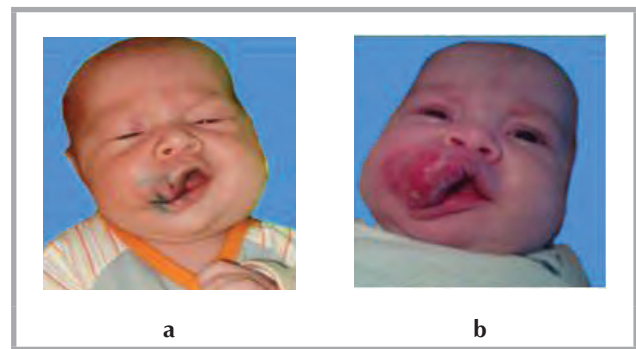


Fig. 6 (a, b). Patient N., 3 month. Diagnosis: vascular hyperplasia of the upper lip and the right buccal region a) before treatment, b) the same patient after 1 month on prednisolone

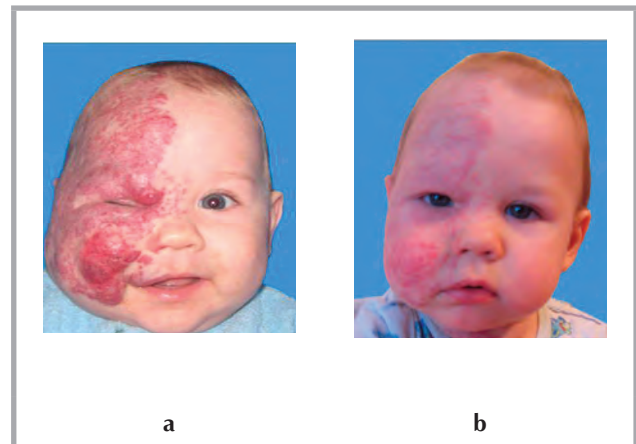


Fig. 7 (a, b). Patient T., 4 months. Diagnosis: segmental vascular hyperplasia (a) before treatment, (b) the same patient after 8 months on propranolol

dose of propranolol is 0.16 mg / kg, at normal glycemia level and in absence of vital disorders the dose is increased to 0.67 mg / kg, not exceeding 2.0 mg / kg / per day in three divided doses. Subsequently, the dose is gradually reduced within two weeks (70).

Side effects of propranolol include bradycardia, hypotension, bronchospasm, hypoglycemia, caused by the reduction of lipolysis, glycogenolysis and gluconeogenesis (37, 84, 85, 88, 89).

It is recommended to avoid the use of propranolol in infants of the first week of life, as they are at higher risk for spontaneous hypoglycemia during the adaptation period (36, 84, 88).

The efficacy of another beta-blocker - acebutol at a dosage of 10 mg / kg /day has been reported. However, upon the discontinuation of acebutol the edema of the lesion focus was observed; this required prolongation of treatment up to age of 1 year (37, 56).

At present, propranolol is a first-line therapy in children with vascular hyperplasia (Fig. 7).

The following methods are the most common methods for influencing the pathological tissue of vascular hyperplasia: sclerotherapy (14, 19, 29), cryodestruction (1, 7, 6, 8, 15), a combination of cryo- and sclerosant therapy (4, 14, 17), the microwave exposure (7, 20, 26), radiotherapy (7, 28) and laser surgery (10, 13, 31, 35, 73). It should be noted that all the mentioned modalities are aggressive, do not consider the possibility of spontaneous involution and are not effective at

slowing the growth and decreasing the size of the lesion.

Cryotherapy which is performed with carbon dioxide, as the refrigerant gas, or liquid nitrogen (6, 7, 23), requires multiple treatment sessions, it is not effective at slowing the growth and decreasing the size of the lesion, leaves scars larger than would occur upon self-involution. When administered on the scalp it causes alopecia.

To be noted, among more than 130 reports presented at the XIXth ISSVA Workshop (Malmo, 2012), there were no reports on cryotherapy. This clearly demonstrates the attitude of the international society to this method of treatment (Fig. 8).

Sclerotherapy is performed by injection into the affected tissue of sclerosant - a solution, which causes tissue irritation, as a thrombogenic agent, and provokes an inflammatory reaction leading to fibrosis and obliteration. The most commonly used sclerosants are 70% and 96% alcohol, fiber-vein, OK-432, quinine urethane and hot (about 100 ° C) saline (7, 17, 20).

This method is aggressive, requires multiple treatment sessions, and also its efficacy is low, as there is no substrate (vessels with dilated lumen) in the tissues of vascular hyperplasia, toward which the action of sclerosing agents can be directed.

Radiation therapy is usually used in lesions at critical sites, especially in such areas as orbital cavity or the retrobulbar area. Radiation therapy is still used in voluminous lesions. The treatment is based on the short distant radiotherapy. Single focal radiation doses range from 0.8 to 1.6 Gy, depending on the age of a child, the total focal doses - up to 2.8 Gy (7, 14, 27, 28, 54).

The following complications may occur - atrophy of the skin, skin discoloration, telangiectasia, visual impairment, defects of tissues, skeleton deformities (Fig. 9).

Presently the use of laser therapy in most cases is considered to be inappropriate due to the low penetrating power of laser beams (0,75-1,2 mm). In addition, laser treatment can cause complications such as scarring, ulceration, bleeding, hypopigmentation, which can lead to worse sequelae compared with outcomes of active observation without laser therapy (12, 13, 24, 35, 73, 89). On the other hand, laser therapy can be effective in treating thin superficial lesions and its use in combination with pharmacological modalities can achieve good aesthetic results, which was reported by many physicians at the XIXth ISSVA Workshop in Malmo, 2012 (51,60,74).

Yellow light pulsed lasers - Flashlamp Pulsed Dye Laser (FPDL) and copper Copper Vapor Laser (CVL) found out to be the most effective, according both to the theory of selective photothermolysis and practical use. The neodymium garnet laser (Nd: YAG) with a nonlinear crystal of potassium titanyl phosphate (KTP) is sometimes used for the treatment of vascular lesions of skin. According to recent reports, laser therapy is beneficial in treating of small vascular hyperplasias at the stage of active growth and in management of residual changes (2, 5, 19, 24, 31, 35, 48, 57, 68, 73, 83, 90).

One of the most common treatment modality is surgery (Fig. 11). Most often, surgery is performed during the involution stage, when the defects of the skin are observed (31, 54). Atrophic and hypertrophic scars, areas of stretched skin, that lost its elasticity, as well as fibrofatty remnants result in significant aesthetic and functional impairment. The benefits of surgery at the stage of involution include a reduced risk of hemorrhage and potentially smaller lesion because of the natural course (9, 31, 54, 78, 93, 94).

Surgery performed during the stage of active growth of vascular hyperplasia is potentially hazardous because of the risk of damage to vital structures associated with them, the possibility of subsequent growth of the lesion after surgery



Fig. 8. Patient N., 2 month. Diagnosis: segmental vascular hyperplasia. Patient after cryotherapy



Fig. 9. Patient I., 3 years. Diagnosis: defect and scarring of the lower lip after radiotherapy

and the risk of scarring. Certain benefits to early excision include prevention of complications (lesions in critical locations), prevention of visual impairment (in lesions located in the periorbital area), decreasing the negative psychological effects associated with a cosmetically disfiguring lesion during the early childhood. Other benefits of early excision include the use of naturally expanded skin to aid in primary closure and the ability to use a relatively avascular tissue plane surrounding actively growing vascular hyperplasias (4, 19, 43, 45, 57, 76, 77, 80, 93, 94). Surgical intervention at the stage of active growth is appropriate in small lesions at non-critical sites.

New advancements in surgical instruments that cauterize while cutting (laser, radiofrequency scalpels) lessen the risk of hemorrhage and expand options of surgical treatment.

To date the following methods of treatment are used at the Clinic of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry at CRIDMS: active observation, pharmacological therapy, surgical treatment. When choosing the method of treatment, the patient's age, the location of vascular hyperplasia, its size and the stage of its development should be taken into consideration.

The algorithm for the treatment of children based on the mentioned criteria has been elaborated (Fig. 10)

At the stage of initial manifestations in the cases of small size of the lesion (focal lesion) and absence of active growth active observation is recommended with repeated clinical assessment every 2 weeks. In case of the active growth of the lesion, pharmacological therapy, laser or surgical treatment should be initiated. In cases of focal vascular hyperplasias in non-critical locations surgery is a first-line treatment. In segmental lesions pharmacological therapy should be initiated, because early intervention contributes to a better result.

At the stage of active growth, the following options are possible: for children with complicated vascular hyperplasias - pharmacological therapy followed by surgical correction (if necessary); in small not complicated lesions - surgical treatment or laser therapy; in segmental lesions - pharmacological therapy.

At the stage of initial involution the recommendations are the following. If the vascular component is still present pharmacological therapy should be initiated to accelerate the involution. For small hyperplasias surgical treatment is recommended.

At the stage of pronounced involution the following treatment approaches are available: segmental superficial vas-

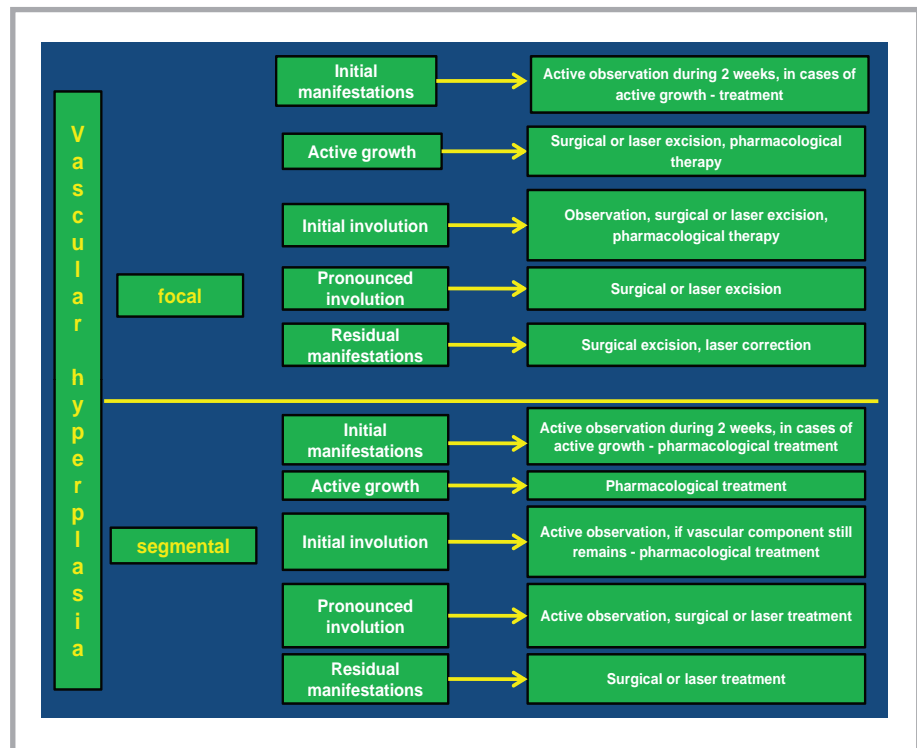


Fig. 10. Algorithm for the treatment of patients with blood vessel hyperplasias of the maxillofacial region

cular hyperplasias - active observation, laser treatment; focal hyperplasias - surgical treatment.

The residual stage is characterized by the following features: abundant fibro-fatty tissue, scars, atrophic skin, varicose of remaining vessels. Surgical or laser treatment is used.



Fig. 11. (a, b). Patient K., 3 years. Diagnosis: vascular hyperplasia of the forehead (the stage of pronounced involution), a) before treatment; b) the same patient 6 months after surgical treatment

In conclusion, it is necessary to mention once again that the treatment of children with vascular hyperplasias of the maxillofacial region should be carried out differentially, the probability of spontaneous involution should be considered. The method of treatment should be chosen according to the

age of the patient, stage of the development of vascular hyperplasia (initial manifestations, active growth, initial involution, pronounced involution, residual stage), the location of the lesion and its size (segmental or focal). The most sparing methods of treatment should be used.

References

1. *An V.V.* Cryosurgical treatment of multiple hemangiomas of the skin. PhD thesis, N. Novgorod, 2007
2. *Belysheva T.S.* Tumors and malformations of the skin in children: the state of affairs in Russia, experience in the treatment of SRI POH RORC, the path of development. Report at an international conference with a practical course in the framework of the V Congress of the Pediatric Oncologists of Russia: Tumors and malformations of the skin in children (clinical aspects, diagnosis, treatment). Moscow, 07.06.2012.
3. *Butorina A.V., Shafranov V.V.* Hemangiomas. Summary of a doctor. Medical Newspaper 2000, No 26.
4. *Butorina A.V., Shafranov V.V.* Modern treatment of hemangiomas in children. The attending physician. - 1999. - No 5. - P. 61-64.
5. *Butorina A.V., Polyayev Y.A., Shafranov V.V. Velskaya Y.I., Vozdvyzhensky I.S.* Hormonal treatment of extensive and deep hemangiomas in children. Problems of Hematology, Oncology and Immunology in Pediatrics. In 2004. - Volume 3, No 2. - P. 55-58
6. *Butorina A.V.* Choosing the method of treatment of hemangiomas in children: abstract. PhD dis. Moscow, 1998. - 75 p.
7. *Butorina A.V., Polyayev Y.A.* New technologies of the treatment of skin hemangiomas in children. Children's Hospital. M., 2001. - No 1. - p. 44-48
8. *Golovanov V.N.* Clinical and morphological characteristics of hemangiomas and features of the cryotherapy. PhD thesis, Krasnoyarsk, 2005
9. Pediatric surgery: a national guide / ed. Isakov Y.F., Dronov A.F. M.: GEOTAR Media, 2009, 1053 p.
10. *Dosmukhamedova L.V.* High-energy lasers in the treatment of superficial hemangiomas in children: abstract. PhD thesis. / Dosmukhamedova L.V. Tashkent, 2003. - 16 p.
11. *Kazanova N.I.* Hemangioma of the nasal cavity and pharynx (clinical aspects, diagnosis, treatment). PhD thesis. Moscow, 2008
12. *Klyuchareva S.V.* Laser technology in the treatment of vascular defects of the skin / Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V. // Experimental and Clinical dermatocosmetology, 2005. Vol. No 1.- P.47-52
13. *Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V.* Treatment of vascular tumors of the skin with lasers, Attending physician, No 3, 2006, p. 62-65.
14. *Kozhevnikov E.V., Markina N.V., Kozhevnikov V.A. et al.* Diagnosis and treatment of extensive hemangiomas and hemangiomas of combined complex anatomical localization in children // Pediatric Surgery. - 2009. - No 6. - p. 31-34.
15. Combined treatment of hemangiomas and malignant skin in children: method. rec. [for doctors - ped. surgeons, dermatologists, oncologists, cosmetologists] / comp.: Shafranov V.V., Kozhevnikov V.A. - M., 1994. - 13 p.
16. *Lebkova N.P., Kodryan A.A.* On histogenesis and the mechanism of regression of congenital hemangiomas of the skin in children // Archive pathology., 1997, Vol. Three. p. 44-50.
17. *Markina N.V.*, Treatment of combined extensive hemangiomas and hemangiomas of complicated anatomical localization of the children using the method of simultaneous sclerotherapy, and cryosurgery, PhD thesis, Omsk, 2009
18. *Nadtochy A.G., Roginsky V.V., Grigoryan A.S., Kovyazin A.V.* Reflections on the biological nature of infantile hemangiomas. Ultrasonic and functional diagnostics, 2011.-N 6.-P.72-82
19. *Pashchenko Y.V., Vivcharuk V.P., Pashenko K.Y.* Hemangiomas in children: current trends and future directions of treatment. Medical emergencies. 6 (37) 2011
20. *Razuvaev S.N.* Outpatient treatment of hemangiomas of soft tissues in children using a microwave cryosurgery, PhD thesis, Moscow, 2004
21. *Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grigoryan A.S. Sokolov Y.Y., Soldatsky Y.L., Kovyazin V.V.* The blood vessels lesions of the maxillofacial area and neck in children - a new insight. Dentistry 2011. Vol.90. No 4. P.71-6.
22. *Roginsky V.V., Nadtochy A.G., Grigoryan A.S., et al.* Diagnostics of vascular lesions of maxillofacial area and neck in children. // Preventive and pediatric dentistry. - 2010. - Vol. IX , No 1 (32). - p. 56 - 61.
23. *Sai I.B., Bogomoletz O.V.* The tumor of childhood. New in the diagnosis and treatment of hemangiomas. Cosmetologist No 1 (15), 2010. p. 25-28.
24. *Soldatsky Y.L., Onufrieva E.K.* Subglottic hemangioma as a cause of laryngeal stenosis in infants // Journal of Otorhinolaryngology. 1997. No 6. P. 19 - 21.
25. *Soldatsky Y.L., Schechter A.B., Ponkratenko A.D., Malyshev V.N.* The study of cryotherapy and laser destruction in an experimental model of vascular human tumor. Journal of Otolaryngology. - 1995. - No 2. - p. 10
26. *Solovieva N.N.* Options of microwave destruction in the treatment of sick children with extensive hemangiomas of complicated anatomical localization. PhD thesis. Moscow, 2006
27. *Trofimov A.E.* Application of the electrochemical lysis in the complex treatment of vascular malformations of the maxillofacial region in children. PhD thesis, Moscow, 2011
28. *Shafranov V. et al.* Hemangiomas in children. Summary of a doctor. Medical newspaper No 26, 2000;
29. *Shafranov V.* Treatment of hemangiomas in children / Shafranov V., Butorina A. // Doctor. - 1996. - No 9. - S. 17-18.
30. *Shafranov V.* Spontaneous regression of hemangiomas in children / Shafranov V., Butorina A. // Doctor. 1997. - No 4.-p.16-17.
31. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. Plast Reconstr Surg. Apr 1997;99(5):1301-8
32. *Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM.* Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients.// PlastReconstr Surg. 1997 Apr;99(5):1301-8.
33. *Ashcraft K.W.* Pediatric surgery / Ed. by K.W. Ashcraft, G.W. Holcomb, J.P. Murphy. - 4th ed. - Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS, 2005. - 1163 p.
34. *Batta K, Goodyear H, Moss C, Williams H, Hiller L, Waters R.* Randomized controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: Results of 1-year analysis.Lancet 2002, 360:521-527.
35. *Batta K*, Chapter 64. Infantile Hemangiomas and Port-Wine Stains. Evidence-Based Dermatology. Second edition. DOI: 10.1002/9781444300161.ch64
36. *Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondrejchak S., Powell J.* Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study.Pediatr Dermatol. 2011 Nov-Dec;28(6):649-54.
37. *Bigorre M.* Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma / M. Bigorre, A. K. Van Kien, H. Valette // Plast Reconstr Surg. - 2009. - Vol. 123, Issue 6. - P. 195-196.
38. *Blei F, Isakoff M, Deb G.* The response of parotid hemangiomas to the use of systemic interferon alfa-2a or corticosteroids. ArchOtolaryngolHeadNeck Surg. 1997 Aug;123(8):841-4.
39. *Boon L.M., Bataille A.C., Bernier V., Vermynen C., Verellen G.* Medical treatment of juvenile hemangiomas. Ann Chir Plast Esthet. 2006 Aug-Oct;51(4-5):310-20.
40. *Boscolo E, Bischoff J.* Vasculogenesis in infantile hemangioma. Angiogenesis. 2009;12(2):197-207.
41. *Bruckner A.L., Frieden I.J.* Infantile hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 2006;55:671-82
42. *Bruckner A.L., Frieden I.J., Esterly N.B.* Infantile hemangiomas and other vascular tumors. In: Textbook of Pediatric Dermatology (Harper J, Oranje A, Prose N), 2nd edition, Vol. 2. Oxford: Blackwell Publishing, 2006, p. 1175 - 200.
43. *Buckmiller LM.* Update on hemangiomas and vascular malformations. CurrOpinOtolaryngol Head Neck Surg. 2004(12):476-487.
44. *Ceislter E.J., Santos L., Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. Pediatr Dermatol. 2004;21(1):1-9.
45. *Ceislter EJ, Santos L, Blei F.* Periocular hemangiomas: what every physician should know. Pediatr Dermatol. 2004;21(1):1-9.
46. *Chao Y.H, Liang D.C., Chen S.H. et al.* Interferon-alpha for

- alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int.*—2009, vol.51, No4: 469-73
47. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile Hemangioma: Clinical Assessment of the Involuting Phase and Implications for Management. *Plast Reconstr Surg.* 2012 May 9. [Epub ahead of print] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575857>)
 48. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated hemangiomas: A review of 78 patients. *Br J Plast Surg.* 2003;56(4):317-327.
 49. Dickinson P., Christou E. A prospective study of Infantile Hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):663-669.
 50. Drolet B.A., Esterly N.B. Frieden I.J. Hemangiomas of Infancy// *New Engl J Med.* 1999. V.341, p.173-80.
 51. Eivazi B, Ardelean M, Bäumler W, Berlien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA. Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *EurArchOtorhinolaryngol.* 2009 Feb;266(2):187-97.
 52. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375 – 423
 53. Enjolras O, Breviure G.M., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varratti E., Soupre V., Picard A., Leverger G. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004 Feb;11(2):99-107.
 54. Enjolras O., Wassef M., Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations., Cambridge University Press, 2007, p.6
 55. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, et al. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg.* 2004;57(2):168-171.
 56. Francis C., Dunn A., KaratsonyiA., Nazarian-Mobin S., Gutierrez Y., Anselmo D., Panossian A. Efficacy of Acebutolol for the Treatment of Infantile Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
 57. Frieden I.J., Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol.* Oct 1997;37(4):631-7
 58. Frieden I.J., Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(5):383-406
 59. Froehlich P, Seid AB, Morgon A. Contrasting strategic approaches to the management of subglottic hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;36(2):137-146.
 60. Gerd M. IPL treatment of Vascular Malformation and tumours with emphasize of Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
 61. Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin.*1992;10(4):653-661
 62. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* Mar 18 2010;362(11):1005-13
 63. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jan;113(1):53-60.
 64. Greene AK. Vascular Anomalies: current overview of the field. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 1 – 5.
 65. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117:698–703.
 66. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, et al. Capillary hemangioma (infantile periorcular hemangioma). *SurvOphthalmol.* 1994;38(5):399-426.
 67. Hawkins DB, Crockett DM, Kahlstrom EJ, et al. Corticosteroid management of airway hemangiomas: long-term follow-up. *Laryngoscope.* 1984;94(5 Pt 1):633-637
 68. Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: An evaluation of 617 cases. *Lasers Surg Med.* 2001;28(3):273-277.
 69. Holland K.E., Drolet B.A. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1069–83.
 70. Holmes W.J., Mishra A., Gorst C., Liew S. Propranolol as First-Line Treatment for Infantile Hemangiomas // *Plastic & Reconstructive Surgery.* — January 2010. — Vol. 125, Issue 1. — P. 420-421.
 71. Hoyoux C. Vincristine treatment for management of alarming hemangiomas in infancy *Rev Med Liege.* 2008 Jan;63(1):14-7.
 72. Hughes CA, Rezaee A, Ludemann JP, et al. Management of congenital subglottic hemangioma. *J Otolaryngol.*1999;28(4):223-228.
 73. Ioannis Vlachakis, Stefanos Gardikis, Eleni Michailoudi, Georgios Charissis Treatment of hemangiomas in children using a Nd:YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. *BMC Pediatrics* 2003, 3:2-7
 74. Klein A. Laser treatment of infantile hemangiomas. 19 ISSVA-Workshop on vascular anomalies
 75. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* Jun 12 2008;358(24):2649-51
 76. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J. of the Eur. Ac. Of Derm. And Vener.* 2011
 77. McHeik JN, Renauld V, Dupont G, et al. Surgical treatment of haemangioma in infants. *Br J Plast Surg.* 2005;58(8):1067-1072.
 78. McHeik JN, Surgical Treatment of hemangioma in infants, *Br. J Plast Surg* 2005; 58;1067-72;
 79. Moore J, Lee M, Garçon M, et al. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1273-1276.
 80. Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: The smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(5):1544-1555.
 81. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Mar;69(3):412-22.
 82. Perez Payarols J, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert C. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med.* 1995;333(1):369.
 83. Poetke M, Philipp C., Berlien H.P. Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser for Hemangiomas in Infancy. Treatment of Superficial vs Mixed Hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2000;136(5):628-632
 84. Prashanth G.P. How «unsafe» is propranolol when used in the treatment of infantile hemangioma? *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):854-5
 85. Puttgen K., Schneider J., Walker S., Cohen B., Bauman N. Cardiovascular and Blood Glucose Parameters in Infants initiated on Propranolol for Treatment of Symptomatic Hemangiomas. 19 ISSVAWorkshop on vascular anomalies
 86. Ricketts R.R., R.M.Hatley, B.J.Corden, H. Sabio, C.G. Howell Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg.* 1994 June; 219(6): 605–614.
 87. Sie K.C., Tampakopoulou D.A. Hemangiomas and vascular malformations of the airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(1):209-220.
 88. Siegfried E. C., William J. K., Saadeh Al-Jureidini. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2846-2847.
 89. Siegfried E.C., Leslie P. L. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations *Ped. Derm.* — 2009. — Vol. 26. Issue 5— P. 610-614.
 90. Smolinski K.N., Yan A.C., Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clin Pediatr.* 2005;44:747-766.
 91. Tinte Itinteang, Aaron H. J. Withers, Philip Leadbitter, Darren J. Day, Swee Thong Tan. (2011) Pharmacologic Therapies for Infantile Hemangioma: Is There a Rational Basis? *Plast.andReconstr. Surg.* 2011, 128:2, 499-507
 92. Tryfonas G.I., Tsikopoulos G., Liasidou E., Gavopoulos S., Georgakis G., Badouraki M., Soutanides C. Conservative treatment of hemangiomas in infancy and childhood with interferon-alpha 2a. *PediatrSurgInt.* 1998 Oct;13(8):590-3.
 93. Wai-Yee Li, Guide to early Surgical Management of lip hemangiomas Based on our experience of 214 cases, *Plast.andReconstr. Surgery,* vol.128,No5, Nov 2011,
 94. Warren SM The subunit approach to nasal tip hemangioas. *PlastReconstrSurg;* 2002; 109;25-30
 95. Weibel L. Vascular anomalies in children. *Vasa* 2011; 40: 439 – 447

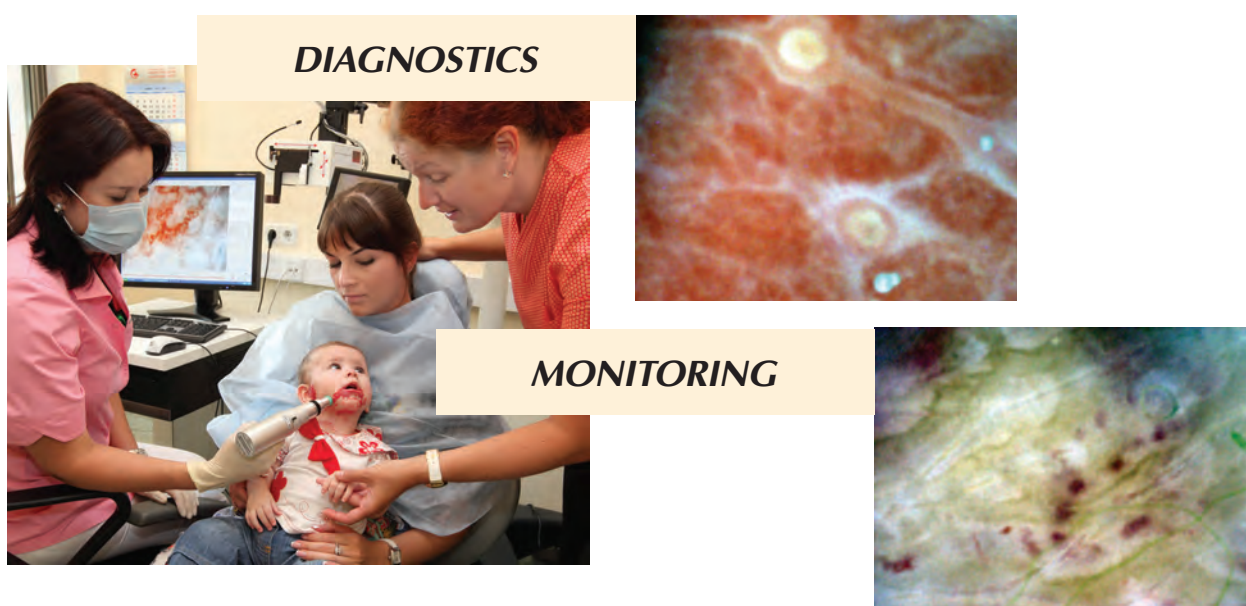
NEW

CLASSIFICATION

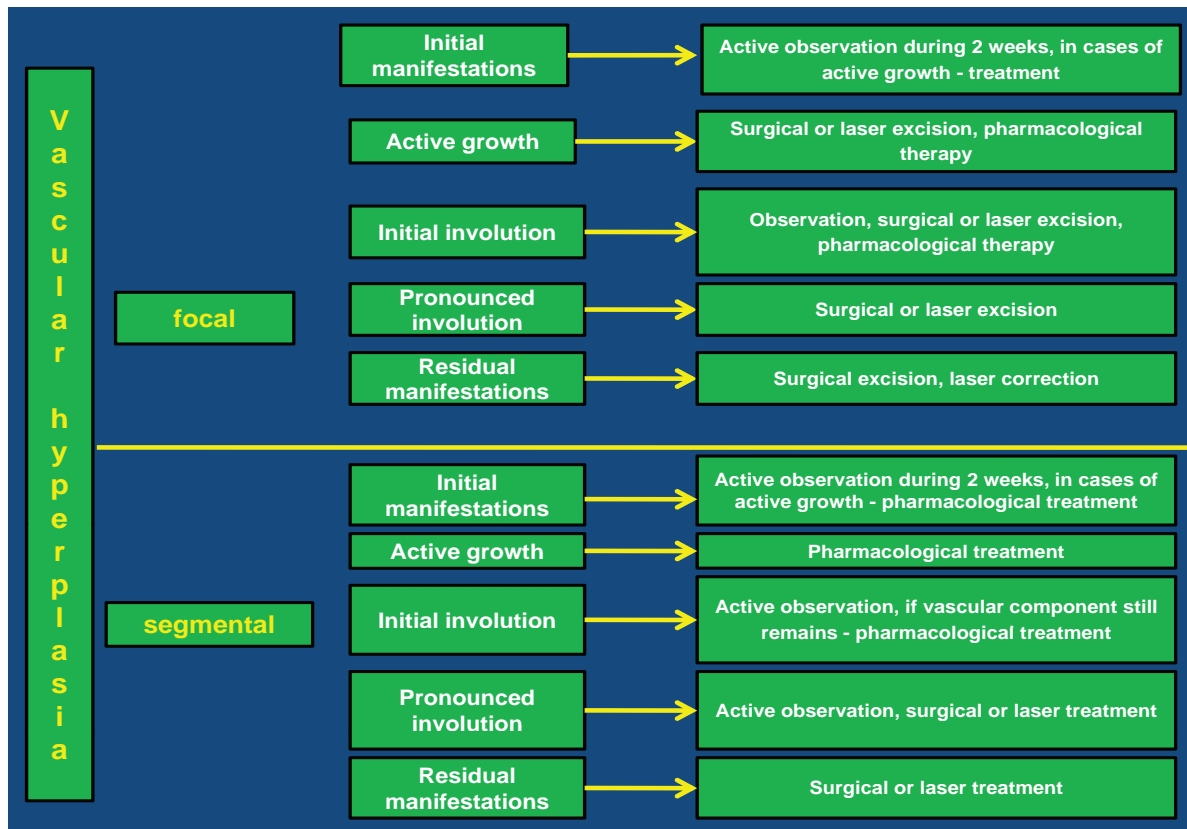
Classification of blood vessel anomalies of the maxillofacial region and neck in children (2011)

1. Non-tumoral vascular lesions
 - A) Vascular hyperplasias:
 - stage of initial manifestations
 - stage of active growth
 - stage of initial involution
 - stage of pronounced involution
 - stage of residual manifestations
 - B) Vascular malformations (syndromic and non-syndromic)
 - capillary
 - arterial
 - venous
 - combined
 - arteriovenous fistula
2. Vascular tumors
 - A) Benign
 - capillary hemangioma
 - angiofibroma
 - miscellaneous
 - B) Malignant
 - angiosarcoma
 - hemangioendothelioma
 - miscellaneous


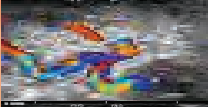

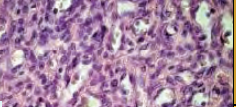

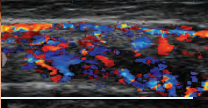

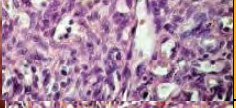

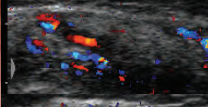

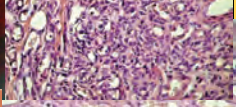

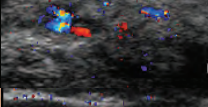

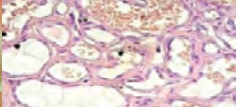

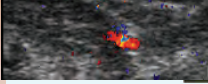

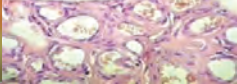
DIAGNOSTIC METHOD: COMPUTER CAPILLAROSCOPY



ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF CHILDREN WITH THE BLOOD VESSEL HYPERPLASIA OF THE MAXILLOFACIAL REGION



HYPERPLASIA OF BLOOD VESSELS (STAGES OF DEVELOPMENT, DIAGNOSTIC METHODS)

| Stages | Clinical presentation | Ultrasound | Capillaroscopy | Histology | GLUT |
|-------------------------|---|---|--|---|------|
| Initial manifestations |  |  |  |  | |
| Active growth |  |  |  |  | |
| Initial involution |  |  |  |  | |
| Pronounced involution |  |  |  |  | |
| Residual manifestations |  |  |  |  | |

RESULTS

ADEQUATE METHODS OF TREATMENT

DIAGNOSIS

METHODS OF TREATMENT

IMPROVING EFFICIENCY OF THE TREATMENT CONTROL

REDUCING THE NUMBER OF COMPLICATIONS



SEQUELAE OF

Cryotherapy

Sclerotherapy

Radiation
therapy

Microwave
therapy

SAY NO

TO INADEQUATE METHODS OF TREATMENT

~~CRYOTHERAPY~~

~~SCLEROTHERAPY~~

~~MICROWAVE
THERAPY~~

~~MICROWAVE THERAPY~~

~~ELECTROCHEMICAL LYSE~~

SUGGESTIONS

1. Cooperation e-mail: childface@mail.ru
2. Revision of the ICD-10 (the section of vascular anomalies)
3. Further research (molecular genetics, electron microscopy, laser capillaroscopy, research of endothelial functions, etc.)

RUSSIAN-FRENCH SCIENTIFIC FORUM

(ROUND TABLE – 2011)



Final Declaration

The Joint Russian and French Scientific Forum “Vascular Anomalies of the Maxillofacial Region” was held at CRIDMS of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation in Moscow (Russian Federation) on April 25, 2011. The questions about the biological nature of vascular anomalies of the maxillofacial region were discussed during the Forum. Russian scientists suggested and proved the fact, that the most common anomaly in infants, so-called “infantile hemangioma”, is a vascular hyperplasia; it is not a true vascular tumor. It was suggested to determine a separate class of vascular anomalies – the class of vascular hyperplasias, and include it into the ISSVA biological Classification (1996). This idea was considered interesting and worthy of further research. The new Classification should be established during the next ISSVA Workshop in 2012 in order to discuss the performed hypothesis on the international level.

| | |
|--|---|
| <p>От российской стороны:</p> <p>Проф. В.В. Рогинский Проф. А.Г. Надточий Проф. А.С. Григорян Проф. Ю.Ю. Соколов Проф. О.З. Топольницкий Д-р В.А. Ковязин</p> <p>От Французской стороны:</p> <p>Проф. Арно Пикар Д-р Вероник Супр Д-р Патрик А. Динер Д-р Фредерик Зазурка</p> | <p>Participants russes:</p> <p>Pr. V.V Roginsky Pr. A.G. Nadtochiy Pr. A.S. Grigorian Pr. U.U. Sokolov Pr. O.Z. Topolnitzky Dr. V.A. Koviazin</p> <p>Participants français:</p> <p>Pr. Arnaud Picard Dr. Véronique Soupre Dr. Patrick A. Diner Dr. Frédéric Zazurka</p> |
|--|---|



**MATERIALS OF THE RESEARCH AND THE
CLASSIFICATION OF BLOOD VESSEL ANOMALIES
OF THE MAXILLOFACIAL REGION AND NECK
IN CHILDREN WERE REPORTED AT THE StAR
(STOMATOLOGICAL ASSOCIATION OF RUSSIA)
FORUM (2011)**

**RESOLUTION
The StAR Workshop, 2011**

The StAR (Stomatological Association of Russia) Workshop was held on September 27, 2011. The members of the StAR Working Group: Associate Member of the RAMS (Russian Academy of Medical Sciences) Prof. Davydov B.N., Prof. Ivanov S.Y., Prof. Drobyshev A.Y., Prof. Nerobeev A.I., Prof. Topolnitsky O.Z.

The Classification of blood vessel anomalies of the maxillofacial region in children was introduced to the Working Group.

The Classification was established by the multidisciplinary team: PhD Prof. Roginsky V.V., PhD Prof. Nadtochy A.G., PhD Prof. Grigoryan A.S., PhD Prof. Sokolov Y.Y., PhD Prof. Soldatsky Y.L., PhD Assistant Prof. Kovyazin V.A. The Classification was reported during the meeting of the Academic Board of CRIDMS (11.05.2011) and was published in peer-reviewed scientific journals (Preventive and Pediatric Dentistry. 2010. V.9 No 1. P.56-61; Dentistry. 2011. V.90. No 4. P.71-6), it was discussed during the Joint Russian and French Scientific Forum «Vascular anomalies of the maxillofacial region» (April 25, 2011).

The Classification was approved by the members of the Forum and was recommended to be reviewed by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA).

The Working Group states, that based on the study of the representative group of patients (more than 1000 patients) with vascular lesions of the maxillofacial region conducted during several years with the retrospective analysis and literature review, all vascular lesions should be classified into 3 groups: hyperplasias, malformations, tumors.

It must be noted, that the class hyperplasia which is performed in the Classification as a distinct nosological entity, has been distinguished for the first time in the international practice. In the past, these lesions were classified as so-called infantile hemangiomas.

It has been also established, that true hemangiomas (tumors) are the most rare vascular lesions of the the maxillofacial region. The most frequent lesions are hyperplasias, malformations are less frequent, true hemangiomas are the most rare. In the performed Classification, which is clinical-biological in content, all main types of hyperplasias and malformations are systematized. The class of vascular tumors of the Classification is still open for updates.

This Classification is elaborated for clinicians and can help in choosing the adequate strategy of observation and treatment of these socially important patients.

The Working Group recommends this Classification to be adapted for the clinical practice for the verification of diagnoses in patients of all age groups and to be implemented into the study process.

This Classification is recommended to be discussed on ISSVA Workshop in Malmo (Sweden) in June, 2012.

| | | |
|-------------------------|--|-------------------|
| Чл.-корр.РАМН профессор | | Давыдов Б.Н. |
| Профессор | | Иванов С.Ю. |
| Профессор | | Дробышев А.Ю. |
| Профессор | | Неробеев А.И. |
| Профессор | | Топольницкий О.З. |
| Профессор | | Тарасенко С.В. |
| Профессор | | Медведев Ю.А. |