

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАМЯТИНА

Ирина Алексеевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНЫХ МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
д-р мед. наук, проф.
Бимбас Евгения Сергеевна

Екатеринбург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология сосудистых опухолей	11
1.2 Этиология и патогенез сосудистых опухолей	11
1.3 Классификации сосудистых поражений	15
1.4 Клиническая картина сосудистых опухолей	17
1.5 Диагностика сосудистых опухолей	19
1.6 Традиционные методы лечения сосудистых образований.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Дизайн исследования.....	31
2.2 Описание клинических критериев соответствия.....	34
2.3 Описание диагностических критериев соответствия.....	35
2.3.1 Оценка размера и объема сосудистой опухоли	36
2.3.2 Ультразвуковое исследование.....	36
2.3.3 Лабораторные показатели.....	37
2.4 Подбор участников в группы исследования	38
2.5 Целевые показатели исследования	39
2.6 Методы регистрации исходов	40
2.7 Методы статистического анализа данных	40
2.8 Этическая экспертиза	41
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО- ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ	42
3.1 Анамнестические данные. Факторы риска возникновения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области.....	42
3.2 Структура предъявляемых жалоб	48
3.3 Структура сопутствующей соматической патологии.....	49
3.4 Формирование и характеристика выборки исследования.....	50

3.5	Результаты клинического исследования	50
3.6	Результаты дополнительных методов исследования	52
3.7	Принцип расчета размера выборки. Результаты статистического анализа	55
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ.....		57
4.1	Усовершенствованный алгоритм ведения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области	57
4.2	Авторский способ комбинированного лечения сосудистых образований челюстно-лицевой области у детей.....	62
4.3	Сравнительный анализ результатов лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области	65
4.4	Осложнения при лечении детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области.....	77
4.5	Резюме основных результатов исследования	79
4.6	Ограничения исследования.....	79
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		81
ВЫВОДЫ		84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сосудистые опухоли (СО) челюстно-лицевой области (ЧЛО) у детей характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, что затрудняет их диагностику и создает сложности раннего выявления болезни врачами первичного звена: стоматологами, педиатрами, хирургами. Отсутствие стандарта оказания помощи детям с СО представляют собой актуальную проблему детской челюстно-лицевой хирургии [39, 43, 74, 94]. Частота распространения СО среди других доброкачественных новообразований составляет от 1-7% до 27% [23, 57, 84, 89, 122]. Особое место в структуре опухолей наружных покровов у детей занимают гемангиомы, которые встречаются в 75% случаев [6, 14]. Большинство СО ЧЛО (более 69,5%) диагностируются при рождении или в первый месяц жизни ребенка [59]. У 50-80% пациентов, они локализируются на лице и волосистой части головы, что в большой степени нарушает эстетику ребенка и делает данную проблему социально значимой, требующей повышенного внимания детского челюстно-лицевого хирурга [43, 128, 147].

Гемангиомы могут разрастаться до значительных размеров, распространяться в глубину тканей и органов, приводя к многочисленным осложнениям (изъязвление, образование гипертрофических рубцов, эрозивные кровотечения) [88]. Спонтанный регресс значительно преувеличен и составляет по данным литературы лишь 2 - 8%, а длительное наблюдение без лечения идет не на пользу больному [11, 57, 59, 117].

Степень разработанности проблемы

По данным литературы, к настоящему времени используется около 50 методов лечения гемангиом у детей: хирургический [4, 16, 119], лучевая терапия [3], гормонотерапия [3, 5, 10, 69, 140], криохирургия [8, 18, 22, 33], лазерная [37, 41, 45, 139] и фотодинамическая терапия [3, 17], СВЧ-деструкция [60,81,144], применение β -адреноблокаторов, электрохимический лизис, эмболизация и др. [78, 94, 132]. Несмотря на эмногочисленность методов, нет четких рекомендаций для

выбора того или иного метода лечения, не определена возможность их сочетания и последовательность проведения манипуляций.

До 2012 года одним из традиционных методов лечения гемангиом являлась склерозирующая терапия [6, 24]. Она проста, не требует специального оборудования. Методика основывается на действии активного вещества, введенного инъекционно внутрь опухоли, вызывающего раздражение тканей и приводящее к асептическому воспалению, что приводит к фиброзу и облитерации гемангиомы [29, 30, 127]. Чаще всего для склерозирования применяется 70% этиловый спирт, фибро-вейн, 3% этоксисклерол. Недостатками данного метода являются: необходимость повторного применения (до 10 сеансов), его болезненность, риск инфицирования участков, подвергшихся обработке. [34, 128].

По данным исследователей, высокую эффективность показал применение неселективного β -адреноблокатора - пропранолола [16, 23, 124, 129]. Механизм действия препарата многонаправленный и основан на вазодилатации, ингибировании ангиогенеза и индукции апоптоза [10, 19, 31, 99, 109, 118, 135]. Все это приводит к приостановке роста опухоли и уменьшению ее размеров и сокращению сроков естественного течения гемангиомы. Начальные признаки улучшения регистрируются уже в первые сутки после начала приема препарата, а невысокая цена делает этот метод доступным [14, 19, 23, 25, 116]. Однако терапия пропранололом имеет существенные побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия и др.), что ограничивает его применение в детской практике, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела, кроме того достижение полного регресса СО возможно при длительном приеме препарата [55, 150].

Несмотря на большой опыт наблюдения детей с СО ЧЛЮ, поиск новых методик лечения, которые сочетали бы высокую эффективность, малую инвазивность, сокращение сроков реабилитации и минимальные побочные реакции остается актуальным.

Цель исследования

Повышение эффективности консервативного лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей путем комбинации метода склерозирования и приема пропранолола.

Задачи исследования

1. Оценить влияние пренатальных факторов на развитие сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей.
2. Изучить развитие сосудистых опухолей в зависимости от времени обращения на специализированный прием челюстно-лицевого хирурга.
3. Разработать метод лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей – комбинации применения пропранолола и склерозирования.
4. Усовершенствовать алгоритм наблюдения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области на амбулаторном приеме.

Научная новизна

1. Впервые предложен и внедрен в клиническую практику метод комбинированного лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей с применением пропранолола и склерозирования (патент на изобретение РФ № 2615284 от 4 апреля 2017 г «Способ лечения инфантильных гемангиом челюстно-лицевой области у детей»).
2. Доказано влияние неблагоприятного течения беременности матери, приема гормональных препаратов и препаратов с выраженным сосудистым компонентом на развитие сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей.
3. Впервые обосновано оказание специализированной помощи детям с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области в амбулаторных условиях, усовершенствован алгоритм помощи.

Практическая значимость работы

Выявлены наиболее вероятные факторы риска, которые могут влиять на развитие СО ЧЛЮ, что должно повысить настороженность специалистов

педиатрического профиля на всех этапах оказания помощи, включить ребенка с такими данными в группу риска возникновения СО.

Проведенный сравнительный анализ наиболее распространенных методов лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей дает возможность выбора наиболее оптимального подхода к решению данной проблемы.

Разработанный метод лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей позволяет сократить сроки лечения, получить хорошие функциональные и эстетические результаты, значительно снизить риск осложнений и рецидивы заболевания в отдаленные сроки, уменьшить затраты на лечение.

Представленный в работе метод комбинированного лечения – медленное повышение дозы пропранолола с последующим склерозированием опухоли – может быть использован в практической деятельности челюстно-лицевых хирургов для разработки индивидуального подхода к больным с СО ЧЛЮ.

Методология и методы исследования

Методология данной диссертации базируется на подробном изучении и резюмировании существующих данных о сосудистых опухолях, степень разработанности и актуальности проблемы. Учитывая цели и задачи, поставленные в исследовании, был разработан дизайн, концепция, предмет и субъекты исследования. Объектом научного изыскания стали пациенты с СО ЧЛЮ. В работе последовательно применены средства и методы научного познания, а также специальные клинические, инструментальные и статистические методы. Выводы сформулированы по итогам когортного про-ретроспективного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Совокупность пренатальных факторов в анамнезе матери (внутриутробная гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность, прием гормональных препаратов и препаратов с выраженным сосудистым компонентом) сопряжена с высоким риском дебюта сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей.

2. Применение комбинации метода склерозирования и приема пропранолола у детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области сокращает сроки выздоровления, снижает частоту осложнений и объем ятрогенной нагрузки.

3. Дети с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области требуют активной тактики вмешательства: клинической и инструментальной оценки новообразования, мультидисциплинарного подхода при лечении и динамического мониторинга в последующие возрастные периоды жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы определяются использованным методическим и методологическим дизайном исследования, продолжительным периодом мониторинга (2015 – 2018 гг.), воспроизводимостью результатов (обобщено более 2732 единицы информации), достаточным числом наблюдений, использование современных методов исследования – клинико-anamnestических (532 амбулаторные карты и выписки из род.домов), лабораторных и инструментальных (данные 566 УЗИ исследований) исследований позволяющих решить поставленные задачи, а также адекватных методов статистического анализа с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc., USA) for Windows, версия 6.0.

Апробация материалов диссертационного исследования проведена на заседании кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (15 ноября 2018 года), проблемной комиссии по стоматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (21 декабря 2018 года).

Результаты диссертационного исследования представлены на: Всероссийских научно-практических конференциях молодых учёных и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 2013, 2014 гг.); Международных конгрессах «Стоматология Большого Урала» со Всероссийскими рабочими совещаниями по проблемам фундаментальной стоматологии (г. Екатеринбург, 2016, 2017, 2018 гг.); на третьей научно-практической конференции Уральского

Федерального округа «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (г. Екатеринбург, март 2018).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику работы консультативно-диагностической поликлиники и отделения челюстно-лицевой хирургии МАУ ДГКБ №9 (г. Екатеринбург).

Собственные данные, авторские перечни диагностических мероприятий, организация амбулаторной помощи детям с сосудистыми опухолями, внедрены в учебный процесс для студентов стоматологического факультета, ординаторов, в методические рекомендации для врачей кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, а также на циклах повышения квалификации врачей стоматологов.

Личный вклад автора в проведенное исследование

- Автором самостоятельно и в полном объеме:
- Составлены дизайн клинического исследования, организована работа по координации лабораторий и лечебно-диагностических отделений;
- Усовершенствован и внедрен в амбулаторно-поликлинических условиях алгоритм ведения детей с СО ЧЛО;
- Выполнены клинические осмотры, обследование, лечение и длительное динамическое наблюдение больных с СО ЧЛО;
- Проведен анализ анамнестических данных матерей, имеющих детей с СО для выявления факторов риска развития СО ЧЛО;
- Проведен отбор публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus; результаты научного исследования систематизированы;
- Выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, проведен анализ полученных результатов;

- Написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

Публикации. Патенты

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 3 – в научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ и в изданиях, приравненных к ним.

Получен патент на изобретение РФ № 2615284 от 4 апреля 2017 г. «Способ лечения инфантильных гемангиом челюстно-лицевой области у детей».

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор член-корр. РАН, д.м.н., профессор О.П. Ковтун) в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации АААА-А16-116033110047-9 от 31/03/2016. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ (протокол № 126 от 16.06.2015).

Структура и объем диссертационного исследования

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 15 рисунками и 12 таблицами. Работа изложена на 102 страницах машинописного текста, библиографический список включает 152 источника, в том числе отечественных работ – 41, зарубежных – 111.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология сосудистых опухолей

Гемангиома — общий и неспецифический термин, который традиционно применяется для обозначения доброкачественных опухолей из сосудистой ткани и пороков развития сосудов [28]. По данным статистики, СО относятся к самым распространенным опухолям детского возраста и выявляются с частотой 1:1000 – 1:1200 новорожденных, составляют 45,7% от всех опухолей кожи и мягких тканей у детей [4; 11; 15; 88; 147]. Многие ученые отмечают [27; 35; 68; 92; 124], что 68-70% локализируются в области головы и шеи [13; 38; 40], при этом 25-30% пациентов имеют поражение и других частей тела [2; 44]. У девочек СО встречается чаще, чем у мальчиков, в соотношении 3:1 [5; 7; 64]. Согласно базового исследования А. Jacobs (1957г.) гемангиомы встречаются у 10,5% детей в возрастной группе до 1 года [42].

1.2 Этиология и патогенез сосудистых опухолей

Единого мнения об этиологии гемангиом в настоящее время нет, но очевидно, что повреждающий фактор воздействует на плод внутриутробно и ребенок рождается с гемангиомой или ее зачатком, который обнаруживается вскоре после рождения ребенка [27; 61; 69; 73; 131]. К факторам риска относятся: недоношенность плода [2], гипотрофия плода [88], плацентарная недостаточность [114] (предлежание плаценты [137], отслойка плаценты [106], преэклампсия [84], плацентит [26]), проблемы вынашивания беременности (пренатальное кровотечение) с медикаментозным ее сохранением (терапия прогестероном на ранних сроках беременности) [86], внутриматочные инвазивные диагностические вмешательства (биопсия хориона [80], амниоцентез [50]), многоплодная беременность [103], возраст матери (более 35 лет) [42], беременность после экстракорпорального оплодотворения [11; 15; 43; 50; 65; 68; 69; 120].

Несмотря на интерес, проявляемый многочисленными авторами к вопросам этиологии и патогенеза гемангиом, единого мнения о происхождении и причинах, способствующих развитию этих опухолей, до сих пор нет [4; 89]. В литературе имеется более 14 теорий (фиссуральная, неврологическая, травматическая, эмбриональная, теория тканевых уродств, теория отшнурования), которые объясняют возникновение и развитие сосудистых опухолей [7; 35; 43; 51; 53].

Фиссуральная теория, предложенная R. Virchow (1863 г.) объясняет, что гемангиомы являются следствием неправильного развития сосудистых зачатков, на месте так называемых эмбриональных щелей лица и шеи, а также вокруг естественных отверстий лица [149]. Основным поводом для такого заключения послужила наиболее частая локализация гемангиом на лице, в особенности вокруг рта, глаз, на носу и ушах, а также на местах бывших эмбриональных щелей. Эту теорию до сих пор поддерживают некоторые исследователи [47; 82; 108].

В 1876 Конгейм выдвигает теорию «отшнурованных или заблудших клеток», согласно которой исходным материалом всех гемангиом считаются первичные капилляры, которые растут почкованием и образуются из мезенхимальных клеток, проникающие в микроциркуляторное русло плода через гематоплацентарный барьер [113]. По мере формирования и дифференцировки сосудов в артериальные и венозные, некоторые участки капиллярной сети остаются в избытке в виде разбросанных «островков или зачатков». Под супрессивным влиянием макроорганизма данные участки (островки) постепенно подвергаются редукции [79]. Однако при нарушении эмбриогенеза участки капиллярной сети активируют свой рост и вновь возобновляют первоначальную гемодинамическую связь с артериальными и венозными сосудами, а также с капиллярами, что может служить основой для образования соответствующего вида гемангиомы [114]. С позиции этой теории можно объяснить, почему гемангиомы чаще всего бывают врожденными или развиваются вскоре после рождения ребенка [2; 103; 131].

До настоящего времени не отвергнута теория тканевых уродств, авторами которой являются А.И. Абрикосов и А.И. Струков (1953). Согласно этой теории гемангиомы являются эмбриогенетическими «уродствами» ткани – гамартомами,

но если с этой позиции можно объяснить сам факт врожденного их характера, то последующие процессы (активный рост, прорастание в пограничные ткани и разрушение их), возможность спонтанного исчезновения, не позволяют отнести ангиомы к гамартомам в чистом виде [35].

Встречаются гипотезы о развитии СО вследствие травматического повреждения в эмбриональном периоде или в процессе родов [69].

С развитием генетики некоторые авторы считали, что под воздействием тератогенных факторов возникают различные хромосомные нарушения, приводящие к появлению неполноценных рецепторов, вследствие чего изменяется ответ клетки на воздействие стимулирующих или ингибирующих факторов ангиогенеза [24; 47; 53; 65; 68; 108].

Согласно теории E. Voyle et al. (2001), причиной возникновения СО являются соматические мутации, приводящие к дисбалансу в системе регуляции ангиогенеза. Сдвиги в этой системе приводят к нарушению роста сосудов, образованию гемангиом и других сосудистых новообразований [51].

Таким образом, исходя из многочисленных теорий возникновения СО, можно сделать вывод, что ни одна из существующих теорий возникновения гемангиом не объясняет этого явления достаточно убедительно.

Большая часть современных исследований посвящена выяснению патогенеза гемангиом [86]. Формированию некоторых гипотез способствовали последние исследования васкулогенеза – процесса, во время которого предшественники эндотелиальных клеток дают рост кровеносным сосудам, и ангиогенеза – развития новых сосудов из уже существующих, хотя точные механизмы, контролирующие рост и инволюцию сосудистых гиперплазий не до конца понятны [2; 11; 15; 50; 80; 88; 103; 141].

Выявлено, что для гемангимы в фазу быстрого роста характерно увеличение метаболизма в клетках эндотелия (экспрессия белка транспортера глюкозы GLUT 1) [57], нарастание фактора роста эндотелия (VEGF) [54; 72] и фактора роста фибробластов базальной мембраны (bFGF) [101], активизация пролиферации

клеток эндотелия (экспрессия маркеров PCNA и LYVE¹/CD31) [49; 50; 53; 81; 88; 105; 129].

Процесс мобилизации клеток эндотелия, необходимый для их перемещения (инвазии) в окружающие ткани, обеспечивается активизацией коллагеназы IV (которая разрушает коллаген IV — основной компонент базальной мембраны) и урокиназы, а также снижением активности тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP¹), которая расщепляет межклеточный матрикс [47; 114]. Угнетение процессов апоптоза развивающихся сосудов подтверждается снижением активности тучных клеток в фазу быстрого роста гемангиомы [7; 11].

Таким образом, рост гемангиомы является результатом пролиферации не только клеток эндотелия, но и всего комплекса тканей капиллярной стенки, с активизацией биологических механизмов поддержки ангиогенеза [13; 35; 69; 136; 141].

В фазу инволюции, по одной из гипотез, основной механизм апоптоза у гемангиом — утрата стимулирующего действия двух главных проангиогенных факторов: фактора роста фибробластов (bFGF) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [11; 50; 103; 131].

Также подтверждено, что некоторые гормоны (эстрогены) оказывают влияние на патогенез и рост сосудистых аномалий. Некоторые положительные сдвиги при лечении гемангиом гормонами определены тем, что они являются тканевой мишенью для эстрогенов [2; 67; 68; 103]. Установлено, что важную роль в росте и развитии ангиодисплазии играют рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону и андрогенам) [119]. Это объясняет прогрессирование клинических проявлений сосудистых образований во время беременности и при половом созревании [111], а также объясняет причину положительного эффекта при терапии гемангиомы кортикостероидами в детском возрасте. В отличие от истинной ангиодисплазии, увеличивающейся с возрастом, гемангиома может регрессировать [50; 103; 106; 112].

На сегодняшний день выявлены различные механизмы ангиогенеза сосудистой патологии и возможные причины их развития, однако полученные

данные недостаточны для полного представления о появлении этих сосудистых новообразований у новорожденных, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

1.3 Классификации сосудистых поражений

На данный момент в нашей стране нет единой классификации сосудистой патологии, удовлетворяющей потребности, как клиницистов, так и патоморфологов [74]. Это связано с относительным ограничением доступности во многих клиниках России полного комплекса современных методов медицинской визуализации (КТ, МРТ, ангиография и др.).

Первую классификацию «ангиом» в 1863 году предложил R. Virchow, он разделял их по макроскопическому признаку на 3 группы: простые, кавернозные, ветвистые [149]. На это исследование опирались классификации, предложенные позднее. С.Д. Терновский в своей монографии «Хирургия детского возраста» [22] приводит очень простую классификацию гемангиом у детей, подразделив их на простые (гипертрофические), кавернозные (пещеристые), ветвистые и смешанные. Более полная и доступная классификация гемангиом была предложена Г.А. Федоревым в 1971 г. [39]. В указанных классификациях разделение гемангиом основано на их локализации по отношению к коже: простая гемангиома находится над поверхностью кожи, кавернозная – под кожей [67]. Такое разделение не дает четкой дифференциации об анатомическом, патофизиологическом или клиническом представлении различных форм гемангиом и ангиодисплазий (например, синдром Клиппель-Треноне, Паркс-Вебера), но указанные классификации не потеряли актуальности и используются в клинике. Для клиницистов, в первую очередь, требуется классификация с возможностью постановки точного диагноза, что должно в конечном итоге определять лечебную стратегию и прогноз [87].

С середины 70-х годов XX века в научной литературе стали разделять ангиодисплазии и гемангиомы как различную патологию. А в 1982 году J.B.

Mulliken и J. Glowacki создали «биологическую» классификацию СО, в которой учитывались как клинические свойства образований, так и эндотелиальные характеристики [107]. Авторами доказано, что в биологическом отношении гемангиомы неоднородны: у части гемангиом эндотелиальные клетки обладают выраженной пролиферативной активностью (данный признак был расценен как проявление онкоактивности), у остальной же части гемангиом пролиферативная активность эпителия отсутствовала (по этому признаку данная часть гемангиом авторами была отнесена к порокам развития) [119].

В настоящее время признанной и используемой большинством специалистов за рубежом, работающих с данной категорией пациентов, является классификация принятая 1996 г., взявшая за основу классификацию J.V. Mulliken и J. Glowacki и позже доработанная в 2014 г. Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) [90; 106] (табл. 1).

Таблица 1 – ISSVA классификация сосудистых аномалий 2014 Международного общества по изучению сосудистых аномалий в «issva.org/classification» (по состоянию на 3/20/2017)

Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации	
<p>Доброкачественные:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Инфантильная гемангиома – Врожденная гемангиома <ul style="list-style-type: none"> – С быстрой инволюцией – Без инволюции <p>Пограничные:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гемангиоэндотелиома – капошиформная гемангиоэндотелиома – композитная гемангиоэндотелиома – папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома <p>Злокачественные</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ангиосаркома 	<p>Простые:</p> <p>С медленным кровотоком:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Капиллярные – Венозные – Лимфатические <p>С быстрым кровотоком:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Артериальные – Артериовенозные мальформации – Артериовенозная фистула <p>Комбинированные</p>	<p>Аномалии, связанные с другими аномалиями</p> <ul style="list-style-type: none"> – синдром Klippel-Trenaunay – синдром Sturge-Weber – синдром Servelle-Martorell – синдром Maffucci – синдром CLOVES и др.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), все сосудистые патологии делят на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации по клиническим, морфологическим и молекулярным признакам [77; 147].

Первая группа сосудистых аномалий – сосудистые опухоли – в зависимости от типа имеют разные темпы роста, некоторые из них могут регрессировать, другие существуют в стабильном состоянии длительное время [26; 48].

Вторая группа – сосудистые мальформации – представляет собой локальные дефекты процесса образования и развития сосудов, возникшие на разных этапах эмбрионального развития [146]. Согласно классификации, они разделяются по гемодинамическим характеристикам и типу аномальных сосудов [40].

Но и в этой классификации есть недочеты, термин «гемангиома» применяется для обозначения различных сосудистых новообразований, поэтому важно указывать, о какой именно гемангиоме идет речь [12; 26].

Из большинства имеющихся классификаций для клинической практики и исследования нами выбрана классификация, разработанная на кафедре детской хирургии РНИМУ имени Н.И. Пирогова:

1. Кожная (простая) гемангиома.
2. Кавернозная (подкожная) гемангиома.
3. Комбинированная гемангиома, имеющая кожную и подкожную часть.
4. Гемангиомы сложной анатомической локализации.

Эта классификация позволяет четко сформулировать диагноз, выбрать соответствующую тактику лечения СО с целью сохранения основных функциональных и эстетических качеств пораженных отделов ЧЛЮ. Применяется она совместно с классификацией, основанной на стадийном развитии гемангиом.

1.4 Клиническая картина сосудистых опухолей

Гемангиомы могут располагаться поверхностно, внутрикожно (до 60%) или глубоко, подкожно (15%). Примерно 25% СО, подобно айсбергу, имеют

поверхностную и глубокую часть. Около 60% гемангиом располагаются в области головы и шеи [38]. Расположение СО на лице не случайно, они возникают в области слияния эмбриональных зачатков, что указывает на их нейроэктодермальное происхождение [36].

Гемангиомы возникают в первые месяцы жизни ребенка и в своем развитии проходят 5 фаз [39].

Первая фаза (первичных проявлений): СО при рождении может быть не заметна или может выглядеть, как плоское пятно розоватого, красного или синюшного цвета, которое постепенно или же быстро начинает увеличиваться и приобретает насыщенную окраску. СО кожи проявляются на 1-4 неделе жизни, подкожные, глубокие – в 3-4 месяца. Так начинается следующая фаза – активного роста, которая продолжается от 3х месяцев до 1 года. На 3-4 неделе жизни в СО развивается активное кровоснабжение, она начинает выбухать над уровнем кожи, становится объемной, при плаче или физической нагрузке активно наполняется кровью, увеличивается в размерах, горячая на ощупь, иногда ощущается пульсация на ее поверхности. Темпы роста опухоли индивидуальны. Из-за быстрого роста могут возникнуть осложнения: изъязвления, кровотечения, присоединение воспаления, нарушение жизненноважных функций (нарушение зрения, слуха, дыхания, глотания) [61]. Затем следует фаза начала инволюции – рост опухоли останавливается, кровоснабжение становится менее интенсивным, поверхностный слой изменяется в цвете, бледнеет от центра к периферии, но обратное развитие еще не наступает, наступает фаза выраженной инволюции: опухоль уменьшается в размерах, становится более бледной. Длительность этой фазы зависит от исходных данных опухоли (ее размера, количества питающих сосудов, скорости кровотока, прорастания в подлежащие ткани (от 6-8 мес. до 12-20 мес.) [27].

Конечным этапом развития опухоли является фаза резидуальных проявлений (регресса), СО подвергается обратному развитию (до 6-10 лет и более). Внешне это проявляется появлением белесоватых участков и постепенным замещением ткани СО фиброзно-жировой тканью. Чаще всего они располагаются по центру гемангиомы и распространяются на ее периферию. Этот процесс может длиться

годами. [61]. У 10% пациентов инволюция может быть неполной с сохранением резидуальных сосудистых элементов [7, 11, 21, 26]. По мнению одних авторов, у 30% детей регресс СО наступает к 3 годам, у 50% – к 5, у 70% – к 7 и у 90% детей происходит спонтанная инволюция гемангиом к 9 годам [7; 26; 27]. По данным других исследователей, спонтанной регрессии подвергаются только 7-8% простых гемангиом, находящихся на закрытых участках тела, и только у доношенных детей в возрасте старше одного года [103]. Глубокие и комбинированные гемангиомы практически не регрессируют. Наибольшие шансы на ремиссию с хорошим косметическим эффектом у поверхностных гемангиом. Однако в некоторых случаях остаются атрофические рубцы с де- или гиперпигментацией или *cutis laxa* (растянутая кожа в виде «мешочка» над запустевшими кожными сосудами) [6; 40]. Злокачественная трансформация гемангиом не отмечена. Таким образом, очевидно, что течение сосудистых поражений достаточно сложное, рост и развитие непредсказуемы, в связи с этим очень важно своевременно начать лечение [112].

1.5 Диагностика сосудистых опухолей

Диагностика СО в большинстве случаев не представляет сложности и опирается на внешние клинические проявления, однако их выявление в челюстно-лицевой области на догоспитальном этапе не превышает 50%–53% [40; 112]. Истинный размер поражения тканей не всегда соответствует внешним проявлениям, поэтому установленный по клиническим признакам диагноз ещё не даёт объективную оценку величины, формы, глубины расположения опухоли, особенностей ее кровоснабжения, а также дифференцировки с другими образованиями ЧЛО и формами сосудистых образований между собой [58]. В этих случаях значимыми являются лучевые методы диагностики [101]. Применяются методы: инвазивные и не инвазивные [74]. Среди не инвазивных методов выделяют ультразвуковое исследование (УЗИ) [8; 22; 35; 58] с дуплексным сканированием (ДС) и цветное доплеровское картирование (ЦДК) [100], рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) с ангиографией (КТА) и магниторезонансную

томографию (МРТ) с контрастным усилением (МРА) [140]. К инвазивным относят селективную ангиографию и прежде всего - внутривенную дигитальную субтракционную ангиографию (DSA) и артериографию[58].

По данным наших наблюдений, совпадающих с работами отечественных ученых Д.В. Коноплицкого, О.В. Шептий, А.Р. Нурмеевой [16; 31; 40], - УЗИ на сегодняшний день является основным методом неинвазивной диагностики сосудистых опухолей. Этот метод предоставляет качественную и количественную информацию о макродинамических характеристиках гемангиомы и позволяет оценить размеры, глубину залегания опухоли, взаимоотношение с окружающими тканями и крупными сосудами, источники и варианты кровоснабжения, наличие питающих сосудов, их диаметр, наличие пульсации, характер и скорость кровотока [8, 150].

Очень важным для врача является возможность динамического наблюдения за опухолью у ребенка, так как диагностическая процедура непродолжительна, безболезненна и может многократно повторяться, что позволяет осуществлять контроль в процессе лечения [22]. Также УЗИ может применяться для контроля при склерозировании гемангиом и поверхностных венозных ангиодисплазий и с целью дополнительного контроля во время выполнения эндоваскулярных и хирургических вмешательств, а также в отдаленном периоде [8; 31]. Противопоказаний для использования УЗИ практически нет, а современное программное обеспечение позволяет сохранять и импортировать результаты исследования в другие редакторы и обрабатывать их с выдачей цифровых данных. [31].

Если СО имеет значительные размеры, распространяется в недоступные для УЗИ зоны или контактирует с костными тканями, то на следующем этапе диагностики используют компьютерную или магнитно-резонансную томографию (КТ и МРТ) с контрастным усилением [1; 82]. Одна из форм МРТ – магнитно-резонансная ангиография (МРА), с помощью которой можно определить патологические сосудистые образования, их распространенность и питающие сосуды с их реологическими особенностями [24; 31].

Применение МРТ и МРА имеют преимущества перед рентгеновской КТ за счет отсутствия ионизирующего излучения, проведения многоплоскостной визуализации (осевой, венечной, сагиттальной), высокой чувствительности выявления патологических изменений (отека, инфильтрации), способности дифференцировать жир, кровь, воду, лучшего контрастирования в сравнении и с РКТ [103]. МРТ позволяет дифференцировать высоко- и низкоскоростные мальформации, за исключением кожных капиллярных пятен, выявляет наличие флеболитов [1; 23; 27; 39; 140; 148].

КТ с контрастным усилением используется реже, в связи с лучевой нагрузкой. Этот метод позволяет получить информацию о структуре и плотности гиперваскулярного образования, определить пределы поражения и вовлечённость окружающих анатомических структур, при подозрении на проникновение патологического процесса в костную ткань [56]. Метод позволяет точнее дифференцировать лимфатические, венозные и лимфатико-венозные мальформации, дает более точную информацию при исследовании внутрикостных сосудистых мальформаций и вторичных костных изменений, а использование контрастного усиления повышает информативность исследования [20; 28; 119].

К недостаткам данных методов относят необходимость выполнения МРТ и КТ под наркозом для исключения движений головы ребенка, а также высокая стоимость. Процедура МРТ занимает значительный промежуток времени, что является существенным недостатком с точки зрения медикаментозной нагрузки на организм ребенка [1; 140].

Завершающим этапом обследования больного является ангиография [10]. Такое исследование предполагает быстрое внутривенное введение значительного объема водорастворимого контрастного вещества при одновременном сканировании выбранной области исследования и проводится только после неинвазивного обследования с применением вышеуказанных методик [20]. Ангиография позволяет изучать внутренние просветы сосудов, отличать сосуды от прилежащих мягкотканых анатомических структур и патологических образований и, при необходимости, определить степень накопления контрастного вещества в

патологических образованиях, а также позволяет дифференцировать гемангиомы от пороков развития сосудов [31; 148].

Совершенствование ангиографических рентгеновских установок, широкое использование цифровых методов послужило созданию новых способов получения диагностического изображения: внутривенной дигитальной субтракционной ангиографии (DSA) и артериографии. Первая позволяет выделить изображение питающих сосудов из общего изображения исследуемой части тела, в частности убрать тени мягких тканей и скелета на опухоль, количественно оценить гемодинамику, а также значительно сократить время исследования [20; 58].

Артериография, как наиболее инвазивная методика, используется исключительно для диагностики сосудистых аномалий в сочетании с терапевтической сверх селективной эмболизацией. Ангиография – сложная процедура, которую следует выполнять в специально оборудованном рентгеноперационном кабинете в условиях асептики и антисептики, под наркозом. Среди недостатков ангиографии – вероятность развития общих и местных осложнений. Например, брадикардии, шока при введении местных анестетиков и контрастных препаратов [28]. При проведении транскатетерной эмболизации существует риск нецелевой эмболии, развитие вазоспазма, нарушение мозгового кровообращения. Местные реакции могут проявляться в виде формирования артериовенозных фистул в месте пункции, кровотечения, развития пульсирующих гематом. Лучевая нагрузка при выполнении ангиографии на пациента и персонал является самой большой среди существующих методов лучевой диагностики [26].

Из вышеизложенного следует, что использование комплекса современных методов медицинской визуализации, является необходимым условием эффективности диагностики и лечения сосудистых образований челюстно-лицевой области [64].

1.6 Традиционные методы лечения сосудистых образований

В среде врачей-педиатров и детских хирургов бытует мнение о том, что гемангиома со временем должна самопроизвольно исчезнуть. Это мнение породило выжидательную тактику, в зарубежной литературе более известную, как «wait-and-see», которая в течение десятилетий была доминирующей [81, 143]. Практика «невмешательства» всегда оправдывается ненулевой вероятностью самопроизвольной инволюции. В картину тактики «wait-and-see» вносят сомнения следующие факты: более 50% пациентов после пяти лет выжидательной тактики обращаются за помощью к хирургу, а финальным исходом пожизненного выжидательного подхода является лишь 85-90% инволюция [4; 14; 26; 31; 94].

Согласно рекомендациям международной экспертной группы «Гемангиомы в детском возрасте» (г. Хайльбрунн, Германия, 1991 год), локализация опухоли на лице, вблизи естественных отверстий (глаз, наружный слуховой проход, дыхательные пути) и в области суставов, являются показанием к началу лечения непосредственно после постановки диагноза [81]. Своевременность лечения, выбор тактики ведения являются основой индивидуального лечебного плана [10; 14; 16; 59].

При выборе индивидуальной тактики учитывают следующие факторы: пролиферация/инволюция, локализация, наличие/отсутствие осложнений [81]. Показания к началу лечения гемангиом кожи у детей, можно подразделить на 2 вида: безусловные и условные.

Безусловные показания: быстрый рост гемангиомы, независимо от локализации и величины; подкожные и комбинированные СО; локализация на лице; длительно существующие (более 2-х лет) гемангиомы без признаков спонтанной регрессии; остатки гемангиом после 8 лет наблюдения [83, 143].

Условные: кровотечение и изъязвление; возможность спонтанной регрессии; недоношенность. Недоношенность ребенка не является противопоказанием к началу раннего лечения [12; 22; 25; 31].

При безусловных показаниях лечение необходимо начинать сразу, как только установлен диагноз, при условных – решение о начале лечения определяется индивидуально, сразу или после непродолжительного наблюдения за больным [30; 82].

Всего несколько лет назад хирургическое лечение было основным и единственным способом лечения сосудистых образований [26; 39]. В настоящее время только наличие осложнений (изъязвление, кровотечение) может быть показанием к проведению операции [10; 22; 27]. Высокие требования к эстетике после хирургического вмешательства ведут к снижению хирургической активности в этой группе пациентов [18; 94].

Основные направления лечения сегодня – системное воздействие на ангиогенез и локальное воздействие на патологическую ткань [9; 30]. Системная фармакологическая терапия осуществляется кортикостероидами, рекомбинантным интерфероном, цитостатиками, β -адреноблокаторами. К локальным методам относятся оперативное удаление, криотерапия, электрокоагуляция, склерозирующая терапия, лазерная деструкция, рентгенотерапия, эмболизация питающих сосудов, компрессионная терапия и др. [4, 5; 6; 9; 10; 17; 22; 32; 48; 60; 81; 144].

Первый ряд препаратов в системной терапии — глюкокортикоиды [3, 140]. Впервые этот метод применил и описал Edgerton M. et al. в 1967 году. Возможно несколько путей введения препарата: инъекционное введение непосредственно в опухолевую массу, пероральный прием, или «пульс-терапия» сверхфизиологическими дозами [102]. Механизм действия заключается в усилении процесса образования коллагена в области стенок сосудов и межсосудистой соединительной ткани, что способствует пережатию сосудов новообразованной соединительной тканью их последующей атрофии и исчезновению опухоли [16]. Глюкокортикоиды особенно эффективны в фазу ранней пролиферации при высоком уровне VEGF, являющемся главной мишенью для стероидов [5]. Они тормозят рост опухоли и уменьшают ее размеры, назначаются в дозе 2-6 мг/кг/сут. Первые признаки улучшения появляются только на 2-3-й неделе, частота

стабилизации и неполной ремиссии достигает 30-60% [69]. В то же время, системное применение глюкокортикоидов вызывает выраженные побочные эффекты: изменение характера ребенка (нервозность, раздражительность и бессонница), повышение систолического АД, «кушингоидное» лицо, абдоминальные боли, иммуносупрессия, грибковые поражения слизистой оболочки рта, явления остеопороза, незначительная задержка роста [4; 27; 68]. Могут наблюдаться и другие, обратимые, побочные эффекты в виде лихорадки на протяжении первых недель лечения, анемии, нейтропении, повышения печеночных трансаминаз [67].

При неэффективности гормональной терапии назначается препарат второго ряда – интерферон, а при его неэффективности – цитостатики (винкристин или циклофосфамид) [16]. Механизм действия интерферона не изучен до конца, однако установлено, что он подавляет пролиферацию эндотелиоцитов и ингибирует синтез фактора роста фибробластов [34]. Согласно данным Greinwald J. H. Et al. (1999), в 58% случаях применения интерферона удается достичь уменьшения объема опухоли. Большинство детей хорошо переносит терапию интерфероном, а возникающие побочные эффекты имеют временный характер, однако возможно появление необратимой неврологической симптоматики [112]. Примерно у 25% пациентов, прошедших курс лечения интерфероном, на протяжении первых недель часто возникает лихорадка, анемия, нейтропения и умеренное повышение уровней печеночных трансаминаз. У грудных детей интерферон вызывает задержку моторного развития и тонкой моторики кисти. Самым тяжелым из побочных эффектов является спастическая двусторонняя диплегия [57; 75]. Терапия цитостатиками не нашла широкого применения в связи с выраженным нейротоксическим действием: могут возникать чувствительные, иногда сенсорно-двигательные расстройства, судороги, психические нарушения. Но наиболее частым и тяжелым осложнением является паралитическая кишечная непроходимость.

В связи с побочными эффектами, которые развиваются при терапии кортикостероидами, интерфероном и цитостатиками, значительный интерес

вызывают исследования, связанные с использованием селективного β -адреноблокатора пропранолола. В 2008 году была опубликована статья доктора Léauté-Labrèze С. из детского госпиталя г. Бордо (Франция) о использовании неселективного β -блокатора пропранолола в лечении быстрорастущей гемангиомы носа у 9-недельного ребенка с обструктивной гипертрофической миокардиопатией [124]. Результат заключался в быстром регрессе гемангиомы. Этот метод лечения получил большой резонанс в мире, его стали широко изучать и применять в разных странах мира [23; 129]. Согласно литературным данным, результаты применения пропранолола при лечении СО говорят об очевидных преимуществах препарата перед преднизолоном, интерфероном, винкристином: приостанавливается рост, и сокращается размер опухоли со 100% результатом [13]. Первые признаки улучшения (изменение цвета и плотности опухоли) наступают уже в первые сутки лечения, значительно сокращаются сроки естественного течения гемангиом, появляется возможность отмены глюкокортикоидов, редки и поддаются повторному лечению рецидивы, меньше и легче побочные эффекты, а также не высока стоимость препарата [16; 17; 25; 37; 151; 152].

Терапевтический эффект пропранолола обусловлен тремя механизмами:

1. Вазодилатация посредством ингибирования синтеза и высвобождения NO. Клинически это проявляется заметным изменением цвета, а также плотности сосудистой опухоли [31; 99; 135].

2. Пропранолол уменьшает уровень проангиогенных белков и ингибирует каскад ERK/MAPK, что сопровождается снижением ангиогенеза [10, 120]. Клинически этот эффект – приостановка роста опухоли.

3. Запускается апоптоз эндотелия капилляров, что приводит к инволюции опухоли [19; 109; 118].

Инволюция тканей СО, индуцируемая пропранололом, по сей день изучается. Однако, несмотря на то, что механизмы действия препарата раскрыты лишь частично, методика приобрела много последователей и ее популярность продолжает расти.

Большинство авторов рекомендуют выделять стационарную и амбулаторную фазы в лечении пропранололом [52]. Подбор дозы – на стационарном этапе, а коррекция по мере нарастания массы тела – на амбулаторном [96]. Но стационарный этап регламентирован сроками, а быстрое увеличение дозы пропранолола повышает риск побочных эффектов [14; 19; 25]. Подбор дозы пропранолола осуществляется под наблюдением медицинского персонала [146]. Терапию пропранололом проводят в дозе от 1 до 2 мг/кг/сут., осуществляется мониторинг показателей гемодинамики и ритма сердца, показателей уровня глюкозы крови, электролитов, что вызвано возможным влиянием препарата на давление, пульс и сердечную проводимость [17; 31]. Оценивается масса тела, состояние органов и систем организма. Доза корригируется, по надобности [10]. У ряда пациентов отмечается гипергликемия, что также требует коррекции дозы препарата в сторону снижения [23; 116]. Есть информация о риске возникновения гипогликемии при терапии пропранололом [52]. Это побочное явление встречается довольно редко, но требует внимания [69, 85]. Склонность к спонтанной гипогликемии в адаптационном периоде часто встречается у новорожденных первого месяца жизни [117]. На фоне приема пропранолола могут развиваться брадикардия, артериальная гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бронхоспазм, свистящее дыхание, гипогликемия и электролитные нарушения. Возможны и неспецифичные побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечный дискомфорт [96; 116].

Полного излечения без побочных эффектов удается достичь лишь в 25% случаев, в 72,5 % – удается получить только изменение цвета или уменьшение размера опухоли, но не полной ее резорбции, в 2,5 % случаев терапия не оказывает положительного результата [14; 16; 78; 94; 132]. Для завершения лечения выработаны критерии отмены. К ним относят: инволюцию или регресс гемангиомы; удовлетворенность родителей и пациента приемлемым результатом; безрезультатность терапии в течение трех месяцев [150]. Применяется тактика постепенного снижения дозы с последующей полной отменой препарата. Сроки завершения терапии варьирует от 2 до 6 недель [55]. Получены данные широких

рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности терапии СО пропранололом [46]. Риск рецидива опухоли в течение 3 месяцев после прекращения лечения составляет 3,8% [123]. В настоящее время нет данных об отдаленных результатах лечения.

Среди методик локальной деструкции СО распространена склерозирующая терапия [127]. В основе метода – действие некоторых химических веществ на ткань новообразования, которые, при введении раздражают ткани и провоцируют развитие воспалительной реакции, приводящей к фиброзу и облитерации тканей опухоли [16; 24; 29; 30]. В качестве склерозирующего вещества используют р-р 70% спирта, полидоканол (этоксисклерол) и тетрадецил сульфата натрия (STD)[24], фибро-вейн [127]. В настоящее время самый распространенный склерозант СО – 70% спирт. Он стал «эталонном» сравнения эффективности новых препаратов [126].

Лечение проходит по методике Агапова (2%-ый р-р лидокаина в 70%-ый р-ре спирта) [110]. Ввиду резко выраженной болевой реакции при введении спирта, автором метода было предложено применение местной анестезии раствором 2% новокаина или 2% лидокаина [28]. Инъекции проводят из трех точек веерообразно, чуть отступив от периферии очага поражения. Количество склерозанта определяется площадью гемангиомы – по 0,1 мл спирта на 1 см². После введения накладывают давящую повязку. Повторно спирт вводят после стихания воспалительных явлений – в период от 3 дней до 2-3 недель. В результате введения склерозирующего вещества в гемангиоме развивается асептическое воспаление и тромбирование сосудов, что приводит к редукции опухоли и замещению межклеточного вещества соединительной тканью [125]. Недостатки метода – значительная продолжительность лечения, многократность сеансов (до 10), болезненность, риск инфицирования участков, подвергшихся обработке [34, 128]. Положительный эффект терапии наблюдается в 75 % случаев, у 10 % пациентов терапия неэффективна [29].

Популярный метод лечения СО – криодеструкция [18; 22]. Показания – простые поверхностные гемангиомы площадью до 2×2 см. Суть метода –

устранение патологического очага путем локального, быстрого замораживания ткани криоагентом (жидким азотом, $t=-196$ С). Криотерапия осуществляется в контактном режиме при помощи криоадаптера со специально подобранными насадками [8; 33]. К преимуществам методики относят возможность амбулаторного лечения, доступность, простота выполнения, относительная безболезненность и низкая стоимость. К минусам криохирургических операций стоит отнести неселективность криовоздействия (деструкции подвергается весь комплекс тканей в очаге воздействия), небольшую глубину воздействия (2–5 мм), сложность контроля глубины поражения – незначительное увеличение экспозиции криоаппликатора может привести к значительно более глубокому некрозу ткани с последующим образованием язв и обезображивающих рубцов [6].

За последние 20 лет для лечения СО стали применять «сосудистые» лазеры. Лечение лазером позволяет остановить развитие или вызвать регресс в большинстве случаев [37; 41; 45; 51]. На сегодняшний день используют две лазерные системы: импульсный и неодимовый лазер [139]. Физической основой методики является поглощение световой волны заданной длины структурой-мишенью (в случае с СО – гемоглобин эритроцитов) с последующим преобразованием световой энергии в тепловую (фототермолиз), что приводит к тромбозу сосудов опухоли [36]. Импульсный лазер на красителях был специально разработан для лечения заболеваний сосудов кожи [92]. Ряд авторов его рекомендуют в качестве основного в лечении небольших и поверхностных гемангиом [16; 70; 130]. Глубина проникновения не более 1-2 мм. Предотвратить дальнейший рост подкожной части гемангиомы при терапии лазером на красителях невозможно [104]. Nd: YAG лазер с удвоенной частотой, глубина проникновения 8-10 мм. В литературе опубликованы данные о применении Nd: YAG-лазерного излучения для лечения крупных гемангиом [133; 145], в том числе путем введения световода непосредственно в полость поражения [17; 95; 115]. Основной проблемой лазерного удаления СО является избыточная энергия, прилагаемая на ограниченном участке поверхности кожи, что приводит к перегреву, ожогу и рубцеванию поверхности. Для профилактики ожогов кожи проводится

принудительное аппаратное охлаждение области воздействия [36; 37; 54; 97; 145]. «Плюсы» лазерной терапии – эстетичность, практически не оставляют рубцов, «минусы» – дорогостоящее оборудование, малая глубина проникновения, необходимость общего обезболивания, лечение в условиях стационара, многократное проведение процедур [11; 70; 133]. Подводя итог описанию инвазивных способов лечения СО, подчеркнем, что все они приводят к эстетической неудовлетворенности пациентов [98].

Завершая литературный обзор по проблемам СО у детей, следует сказать, что остается актуальным совершенствование способов лечения, которые отвечают требованиям безопасности, дают хороший косметический эффект, уменьшают сроки лечения, минимизируют количество побочных реакций, позволяют получить стабильные результаты. Актуально усовершенствование алгоритма диспансерного наблюдения данной группы детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования



Рисунок 1– Схема дизайна исследования

На I этапе проведен ретроспективный когортный анализ (historical cohort study) амбулаторных карт пациентов, проходивших обследование и лечение на базе консультативно-диагностической поликлиники МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга в период с 2015 по 2018 годы: проанализировано 532 историй развития (форма 112/у) ребенка в возрасте от 0 месяцев до 2 лет и выписки из истории развития новорожденного (форма 097/у). Были выделены 2 группы: исследуемая (ИГ) – 266 чел. с СО ЧЛО и контрольная (КГ) – 266 чел., не имевших СО. Из анамнеза уточняли особенности течения беременности и родов, наличие сопутствующей патологии у матери. Выясняли состояние ребенка, время первых визуальных проявлений СО, начальные размеры и форму, а также темпы роста опухоли.

II этап – когортное проспективное исследование (concurrent cohort study), проводилось на базе консультативно-диагностической поликлиники МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбурга в тот же период. Были обследованы и пролечены 120 детей с СО ЧЛО в возрасте от 2 месяцев до 2 лет (независимо от пола и сроков гестации) с согласия родителей или законных представителей. Дети были разделены на 3 группы: основная группа (ОГ, n=40) и группы сравнения: (ГС-1, n=40) и (ГС-2, n=40). Группы сформированы с учетом показаний для выбора методов лечения.

Исследование проводилось с единообразной оценкой состояния СО ЧЛО до лечения, на этапах лечения: через 1 месяц, затем через 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала лечения.

Критерии включения и исключения пациентов в группы исследования соответствовали показаниями и противопоказаниям к выбору методов лечения и определяли подходящих участников исследования, а также условия прекращения участия в исследовании.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

– диагноз гемангиома (D18.0), а именно, единичные или множественные гемангиомы (более 2х независимых элементов) ЧЛО или других частей тела независимо от размеров; гемангиомы сложной анатомической локализации (околоротовая, окологлазничная, надключичная, подчелюстная, полость рта) зева,

миндалин, глотки, глазницы, век, языка, слизистой оболочки носа, слуховых проходов; СО с быстро прогрессирующим ростом (увеличение площади поражения в 1,5 раза за одну неделю);

- возраст ребенка от 2-х месяцев и до 2х лет;
- масса тела ребенка на момент включения в исследование более или равно 2500 грамм.
- подписанное родителями и/или законными представителями ребенка информированное добровольное согласие в отношении определенного вида медицинского вмешательства (склерозирования) и/или назначения Пропранолола ("Анаприлин", "Обзидан"). Текст и форма информированного согласия, а также дизайн исследования были одобрены локальным этическим комитетом УГМУ протокол №126 от 16 июня 2015.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- врожденный порок сердца с противопоказанием для терапии β -адреноблокаторами;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, зарегистрированная по ЭКГ;
- брадикардия с урежением частоты сердечных сокращений на 30% и более по сравнению со средней возрастной нормой, зарегистрированные по ЭКГ;
- синдром слабости синусового узла, зарегистрированный по ЭКГ;
- снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса ЛЖ менее 50%), зарегистрированная по ЭхоКГ;
- синкопальные состояния неизвестной этиологии в анамнезе;
- снижение артериального давления на 25% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л или выше 5,5 ммоль/л (по референтным значениям локальной биохимической лаборатории);
- бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам в анамнезе или на момент включения в исследование;

- обструктивный бронхит;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- метаболический ацидоз;
- прием гипогликемических препаратов;
- сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации;
- феохромоцитомы;
- гиперчувствительность к пропранололу и / или другим β -адреноблокаторам;
- возраст – первые 2 недели жизни ребенка;
- масса тела до 2500 грамм на исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ родителей от лечения;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения более 3 месяцев;
- несоблюдение родителями расписания процедур и режима приема препаратов, рекомендованных специалистом.

При анализе результатов лечения основными критериями оценки эффективности лечения были: уменьшение объёма опухоли и снижение скорости кровотока, независимо от вида, локализации и степени распространения СО. Лечение считали завершённым при отсутствии клинических проявлений, подтвержденных УЗИ.

2.2 Описание клинических критериев соответствия

Клиническое обследование проводили с информированного согласия родителей пациентов. Все данные, полученные при первичном и последующих осмотрах в динамике, заносились в первичную медицинскую документацию и медицинскую карту амбулаторного больного (форма № 025/у-04), в компьютерную базу данных с использованием пакета программного обеспечения АИС МИР 2010 (автоматизированная информационная система «Медицинская интегрированная регистратура»), включая ФИО, возраст, пол, данные катamnестического анализа (выписок из родильных домов, амбулаторных карт, опроса родителей). При опросе

родителей пациентов выясняли следующие данные: течение беременности, характер течения родов, сроки гестации, антропометрические данные ребенка после родов и в процессе роста, выявляли перенесенные и сопутствующие заболевания (врожденные, хронические, перенесенные). Выясняли, когда появилась опухоль, скорость роста, факторы, влияющие на него. Уточняли, у кого наблюдался раньше ребенок, какие лечебные или профилактические мероприятия ему были проведены, их эффективность.

Для оценки конфигурации лица, головы и шеи, проводилось антропометрическое обследование: определяли цвет кожного покрова, конфигурацию лица, симметричность левой и правой половин лица в состоянии покоя и при физической или эмоциональной нагрузке, выраженность назолабиальных складок и супроментальной складки, толщину губ, симметричность положения углов рта, компетентность губ, ширину глазных щелей. Обследование полости рта проводили по общепринятой стандартной методике – определяли состояние красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, размеры и симметричность языка, состояние небных миндалин, расположение зубов, симметричность прорезывания, цвет слизистой оболочки.

При осмотре лица, полости рта, волосистой части головы, шеи выявляли наличие и количество гемангиом, локализацию, форму и цвет, консистенцию, болезненность, наличие кровоточивости, изъязвлений на поверхности. Выясняли глубину прорастания. Определяли симптомы сжатия и наполнения.

Всем детям проводилось фотографирование опухоли до лечения, на этапах и после окончания лечения.

На основании полученных данных, вследствие клинического осмотра, формировался предварительный диагноз.

2.3 Описание диагностических критериев соответствия

Результаты лечения во всех группах оценивали по регрессу СО, который фиксировали визуально и по результатам УЗИ.

2.3.1 Оценка размера и объема сосудистой опухоли

Измерение размеров СО проводили пациентам всех групп. Для этого использовали сантиметр, или штангенциркуль. Определение проводили перед началом лечения, на каждом последующем этапе лечения, а также после окончания лечения. Данная методика весьма проста в использовании и позволяет очень точно определить плоскостные размеры любых образований кожи.

Измеряли объем СО ЧЛО по данным УЗИ: определяли длину, глубину и ширину. Вычисление объема проводили по формуле:

$$V=abc \text{ (см}^3\text{)}, \quad (1)$$

где a – ширина (см.);

b – длина (см.);

c – глубина (см).

Полученные данные заносили в первичную медицинскую документацию и индивидуальную карту пациента.

2.3.2 Ультразвуковое исследование

С целью определения глубины патологического процесса, уточнения локализации, определения анатомо-топографических взаимоотношений СО с окружающими тканями, оценки степени участия магистральных сосудов, четкого определения количества питающих сосудов и скорости кровотока всем детям проводилось ультразвуковое исследование опухоли (УЗИ) с дуплексным сканированием и с цветовым доплеровским картированием кровотока (УЗДГ).

Аппаратное исследование СО ЧЛО выполнялись на ультразвуковых сканерах iU-22 (Philips, Голландия), использовались: датчики линейного сканирования L 9-5, L 17-5 и L 15-7 iо с диапазоном рабочих частот 5-17 МГц; Logio-5 (GeneralElectric, США), с датчиком линейного сканирования L 10, с рабочей частотой 10 МГц. Исследования проводились в В-режиме, цветового

доплеровского и энергетического картирования, импульсно-волновой доплерографии. Проводился последовательный осмотр симметричных зон лица и шеи, а также полипозиционное сканирование зоны интереса.

При прорастании опухоли в язык и полость рта пациентам, выполнялись внутривидовые исследования, при помощи которых четко визуализировалась структура образования, оценивалась васкуляризация и наличие дополнительных включений.

По результатам УЗИ осуществлялось планирование и проведение склерозирующей терапии и последующий контроль эффективности проводимого лечения в группах исследования: учитывали остановку роста и/или уменьшение размеров СО по изменению количества и диаметра питающих сосудов, скорости кровотока на каждом этапе лечения. УЗИ проводилось перед каждым последующим этапом лечения (1 раз в месяц) и после окончания лечения (спустя 6 месяцев после последнего сеанса).

Все данные фиксировались в медицинскую карту амбулаторного больного (форма № 025/у) и использовались при заполнении сводных таблиц: динамика изменения объема СО, динамика изменения среднего диаметра питающих сосудов, динамика линейной скорости кровотока, результат лечения, ранние и поздние осложнения лечения, продолжение роста СО в процессе лечения. Отдаленные результаты оценивали через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после последнего сеанса – факт излечения (полное устранение очага поражения, с отсутствием признаков рецидива), либо отсутствие излечения (регресс неполный, необходимость применения другой методики).

2.3.3 Лабораторные показатели

Всем пациентам перед лечением проводилась оценка лабораторных показателей: общий анализ крови (ОАК), время свертывания крови, длительность кровотечения, количество тромбоцитов, биохимический анализ крови с определением показателей трансаминаз (АЛТ, АСТ), уровня глюкозы, мочевины и

креатинина крови. Проводилось ЭКГ с функциональными пробами, эхокардиография (ЭХКГ). Затем на этапах лечения проводился контроль лабораторных показателей: в ОГ и ГС-2 – ОАК+время свертываемости+длительность кровотечения ежемесячно; биохимия крови 1 раз в 3 месяца, ЭКГ ежемесячно и ЭХКГ – 1 раз в 6 месяцев.

Виды и количество выполненных лабораторных и инструментальных средств диагностики отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Количество единиц информации, включенных в работу

Вид исследования	Количество больных	Количество исследований
УЗИ исследования сосудистой опухоли/ей	120	566
УЗИ исследования сердца	80	89
ЭКГ	80	489
Мониторинг АД	80	490
ОАК	120	334
время свертываемости + длительность кровотечения	120	328
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин)	80	252
Глюкоза	80	184
Всего		2732

Всего обработано 2732 единицы медицинской информации.

2.4 Подбор участников в группы исследования

В основной группе (ОГ, n=40) применялся авторский способ лечения, включающий пероральный прием пропранолола в комбинации со склеротерапией (патент на изобретение РФ № 2615284 от 4 апреля 2017 г. «Способ лечения инфантильных гемангиом челюстно-лицевой области у детей») (см. главу 3 «Усовершенствованный алгоритм диагностики и лечения детей с СО ЧЛО»). Неселективный β -адреноблокатор – пропранолол назначали в начальной дозе 1 мг/кг в сутки. Доза делилась на 3 приема, при адекватной переносимости ее повышали на 3-й (1,5 мг/кг в сутки) и 5-й день (2 мг/кг в сутки) от начала лечения. Мы использовали более медленное повышение дозы препарата (3-4 недели), чем

рекомендуется в литературных источниках [2]. Это позволило проводить лечение амбулаторно. Дополнительно проводились три сеанса склерозирования СО по методике Агапова В.С. (смесь ледяного 70% этилового спирта в растворе 2% лидокаина в соотношении 2:1) с периодичностью 1 раз в 2-3 дня с интервалом 3-4 дня. Количество склерозанта определялось площадью СО – по 0,1 мл спирта на 1 см² гемангиомы. После введения препарата накладывали давящую повязку. Курс склерозирования повторяли 1 раз в месяц до регресса образования.

В группе сравнения – 1 (ГС-1, n=40) применяли способ лечения с использованием неселективного β-адреноблокатора пропранолола по той же схеме, как в ОГ, но без склерозирования. Для этого применяли протоколы лечения, описанные в рекомендациях для врачей «Пропранолол в лечении инфантильных гемангиом» Поляев Ю.А., Котлукова Н.П., 2012 г.

В группе сравнения – 2 (ГС-2, n=40) использовали способ склерозирования тканей СО по той же методике, как в основной группе, но без применения пропранолола.

2.5 Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исходы исследования – распределение значений гемодинамических показателей в исследуемых группах проводилось по данным УЗИ: изменения диаметра питающих сосудов (мм) и значения линейной скорости кровотока (см³/сек), а также объем сосудистой опухоли (см³).

Хорошим результатом считали полный регресс СО и отсутствие эстетического дефекта, удовлетворительным – уменьшение СО более чем на 2/3 от ее первоначальных размеров с сохранением косметического дефекта, неудовлетворительным считался продолжающийся рост образования или грубый косметический дефект, который остался после регресса СО.

2.6 Методы регистрации исходов

Эффективность лечения оценивали через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала лечения по изменению объема опухоли, диаметра питающих сосудов и значений линейной скорости кровотока по данным УЗИ.

2.7 Методы статистического анализа данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc., USA) for Windows, версия 6.0.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

В качестве показателя тесноты связи между показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия.

Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал

$t_{\text{крит}}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

2.8 Этическая экспертиза

Протокол исследования в этическом комитете рассматривался и был одобрен ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ (протокол № 126 от 16 июня 2015) г. Екатеринбурга. На приеме врача ЧЛХ при постановке диагноза СО ЧЛЮ родители или законные представители ребенка получали необходимую информацию (о цели проводимого исследования, его пользе, содержании, возможных недостатках, праве выйти из исследования на любом этапе и конфиденциальности полученных данных). Врачом-исследователем давались исчерпывающие ответы на все интересующие родителей вопросы.

Мать или законный представитель ребенка подписывали два экземпляра информационного листка, затем оба экземпляра подписывались врачом-специалистом до проведения любых процедур. Один полностью заполненный и подписанный экземпляр информационного листка отдавался на руки родителям, второй хранится в амбулаторной документации МАУ ДГКБ № 9.

В ходе обработки полученных данных вся информация была деперсонифицирована.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

3.1 Анамнестические данные. Факторы риска возникновения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области

На I этапе исследования, при ретроспективном анализе 532 историй болезни пациентов обратившихся на прием к челюстно-лицевому хирургу, диагноз «Гемангиома» (D18.0) был определен у 498 пациентов (93,6%), что составило наибольшую долю среди обследованных детей. Доминировали пациенты с кавернозными гемангиомами 309 человек (62%), с капиллярными – 158 человек (31,7%). Сосудистые мальформации были у 34 человек (6,3%), они в исследовании не участвовали, т.к. по МКБ-10 относятся к Q 27.8.

Из числа исследуемых детей было 59,8% девочек, мальчиков – 40,2%, что согласуется с данными других исследователей, о преобладании среди больных лиц женского пола.

При изучении дебюта первых симптомов СО по данным анамнеза выяснено, что в 69,5% случаев гемангиомы имелись уже при рождении, в 25,5% случаев диагноз установлен на 1 месяце жизни ребенка, в более поздних сроках появились у 5% пациентов (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение больных по времени обнаружения гемангиом, (n=532)

Период обнаружения	Число детей	%
В момент рождения до 1 месяца	370	69,5
1 месяц жизни	136	25,5
2 – 4 месяц жизни	15	2,8
Позже 4 месяцев	11	2,2
Всего	532	100

Возраст детей, впервые обратившихся за медицинской помощью варьировал от 0 до 24 месяцев (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение больных по возрасту при первичном обращении за медицинской помощью

Возраст	Исследуемые пациенты	
	Абсолютное число	%
2-3 мес.	59	11,2
4-6 мес.	245	46
6-9 мес.	186	35
9-12 мес.	34	6,3
Старше 1 года	8	1,5
Всего	532	100

По данным анамнеза, подавляющая часть пациентов обращалась за медицинской помощью в возрасте «от 4 до 6 месяцев» – 245 детей (46%). Это совпадает с литературными данными, что наиболее быстрый, прогрессирующий рост опухоли отмечается в первые 6 месяцев жизни ребенка.

У детей старших возрастных групп обращаемость была ниже, в группе «от 6 до 9 месяцев» – 186 человека (35%), «9-12 месяцев» было 34 пациента (6,3%), старше 1 года – 8 человек (1,5%).

Таблица 5 – Срок гестации детей с СО ЧЛЮ (n=532)

Срок гестации	Количество детей	
	Абс. цифры	%
32-34 недели	32	3
35-37 недель	137	25,7
37-41 неделя	375	70,4
Старше 41 недели	5	0,9
Всего	532	100

Большинство детей – 375 человек (70,4%) родились доношенными в срок 37-41 неделя, 137 (25,7%) – были недоношенными, рожденными до 37 недели гестации.

Выявление пренатальных факторов риска в развитии СО ЧЛО

Для установки причинно-следственных связей в возникновении СО и количественной оценки воздействия факторов риска проанализирован анамнез течения беременности 532 женщин, которые были разделены на 2 группы: имеющие детей с СО ЧЛО (ИГ, n=266) и имеющие детей без СО (КГ, n=266).

Перинатальный анамнез был отягощен: неблагоприятное течение беременности у женщин ИГ в 1 триместре наблюдалось в 75,5% случаев (201 чел.), а в КГ – в 30% (80 чел.). В ИГ чаще, чем в КГ отмечены заболевания, оказывающие влияние на кровоснабжение и метаболизм плода: угроза прерывания беременности в ИГ наблюдалась у 43,2% (115 жен.), тогда как в КГ – 7,5% (20 чел.); фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) – в ИГ была в 58,2% случаев (155 чел.), в КГ не встречалась; анемия в ИГ – 28% (75 чел.), в КГ – 10,9% (29 чел.); внутриутробная гипоксия плода в ИГ – 42% (112 чел.), в КГ – 5% (13 чел.). Под влиянием этих факторов происходит уменьшение транспортной способности эритроцитов, снижение трансплацентарного переноса кислорода, угнетение кровотока в плаценте, что приводит к развитию перинатальной гипоксии, развитию метаболического и респираторного ацидоза. Сочетание этих факторов может привести к преждевременному родоразрешению, вплоть до гибели плода. Перечисленные заболевания обусловили применение лекарственных препаратов (гормональных, сосудистых) в период беременности. На диаграмме представлена частота пренатальных факторов в группах исследования.

126 женщин ИГ (47,3%) находились на стационарном лечении, где им проводилась вазоактивная терапия препаратами, улучшающими фетоплацентарное кровоснабжение (кавинтон, танакан, вазобрал, трентал, циннаризин), а также препаратами с выраженным сосудистым компонентом (инстенон, актовегин), симпатомиметики (гинипрал).



Рисунок 2 – Антенатальные факторы риска развития СО ЧЛЮ, % (n=532)

В ИГ 90% женщин (240 чел.) в период беременности принимали гормональные препараты (дюфастон, утерожестан) в течении от 2-х до 25 недель, а 27 женщин (10%) – на протяжении всей беременности. В КГ только 64 женщины (24%) принимали вышеперечисленные препараты. В 67,6% случаев (180 женщин) беременность в ИГ протекала на фоне обострения хронических соматических заболеваний: хронический холецистит, хронический пиелонефрит, сахарный диабет, нефропатия, анемия. В КГ обострение хронической патологии встречалась только у 3% женщин. В ИГ 77 (29%) женщин перенесли острую вирусную и бактериальную инфекцию, тогда как в КГ – 38 (14,2%) случаев. На рисунке 2 и таблице 6 представлены патологические факторы течения беременности, которые возможно повлияли на формирование различных видов сосудистой патологии в челюстно-лицевой области у детей.

Таблица 6 – Взаимосвязь между факторами риска и сосудистыми опухолями

Наименование признаков	КГ (n=266)		ИГ (n=266)							
	Абс.	%	Капиллярная		Кавернозная		Смешанная		Мальформации	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	абс.	%
Анемия беременных	26	13	66	25	130	49	77	30	33	12
			$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,2$ слабая $p > 0,05$	$r=0,149$ нет $p > 0,05$	$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$				
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	8	4	31	12	48	18	42	16	19	7
			$r=0,036$ нет $p > 0,49$	$r=0,029$ нет $p > 0,6$	$r=0,007$ нет $p > 0,6$	$r=0,106$ слабая $p > 0,078$				
Хронич. заболевания	7	3	50	19	57	21	39	14,6	8	3
			$r=0,042$ нет $p > 0,3$	$r=0,058$ нет $p > 0,2$	$r=0,003$ нет $p > 0,9$	$r=0,042$ нет $p > 0,6$				
Острые бактериальные и вирусные заболевания.	7	3	88	30	89	33,4	81	30,4	12	4,5
			$r=0,08$ слабая $p \leq 0,04$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,042$ нет $p > 0,3$	$r=0,017$ нет $p > 0,6$				
Токсикоз первого триместра	24	12	46	17	28	10	39	14,6	18	6,7
			$r=0,070$ слабая $p \leq 0,09$	$r=0,083$ слабая $p \leq 0,044$	$r=0,078$ слабая $p \leq 0,07$	$r=0,089$ нет $p \leq 0,029$				
Токсикоз второго триместра	6	3	32	12	32	12	28	10	4	1,5
			$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$	$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$	$r=0,001$ нет $p > 0,9$	$r=0,210$ слабая $p \leq 0,001$				
Угроза прерывания беременности	10	4	137	51	130	49	167	63	28	10
			$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,3$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,09$ нет $p > 0,1$				
Гестоз			125	47	202	76	98	37	14	5
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	0	0	33	12	46	17	48	18	28	10
			$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$	$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,03$	$r=0,4$ средняя $p \leq 0,001$				
Внутриутробная гипоксия плода	13	7	57	21,4	55	20,6	56	21	58	21,8
			$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$	$r=0,04$ нет $p > 0,4$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,001$				
Патология родовой деятельности			13	5	16	6	15	5,6	3	1
Преждевременные роды	5		20	7,5	25	9	18	6,7	3	1
			$r=0,01$ нет $p > 0,2$	$r=0,05$ нет $p > 0,3$	$r=0,05$ нет $p > 0,3$	$r=0,2$ слабая $p \leq 0,004$				

Анализ показал, что среди факторов развития всех видов сосудистых образований в ИГ достоверно чаще наблюдались: угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность и внутриутробная

гипоксия плода. У всех женщин ИГ в период беременности отмечались два или несколько факторов риска, которые сочетались между собой. Чаще встречались следующие сочетания: ХФПН + угроза прерывания беременности наблюдались у 192 женщин (72,1%); угроза прерывания беременности+внутриутробная гипоксия плода – у 227 человек (85%); анемия+острые бактериальные и вирусные заболевания – у 163 пациенток (61%). В КГ указанные комбинации факторов риска наблюдались редко. Это позволяет утверждать, что указанные сочетания факторов создают условия возникновения СО ЧЛЮ. Различие частоты показателей в ИГ и КГ было достоверно по 7 факторам риска.

Тяжесть проявлений СО находилась в прямой зависимости от тяжести отягощающих беременность факторов и продолжительности их действия. В том случае, когда имелось патологическое влияние легкой степени (непродолжительный токсикоз в виде тошноты в 1 триместре, нефропатия легкой степени, хронический пиелонефрит вне стадии обострения, единичные непродолжительные подъемы артериального давления и др.), то форма гемангиомы наблюдалась капиллярная или простая. Более длительные и выраженные воздействия на плод (нефропатия 1-2 степени, выраженный токсикоз, тяжелые ОРВИ, хроническая анемия, гестоз, сахарный диабет, угроза прерывания беременности с вазоактивной и гормональной терапией) привели к развитию кавернозных или смешанных форм гемангиом.

Оценить влияние факторов, влияющих на плод во время хода родов (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов), не представлялось возможным.

Таким образом, факторами риска развития СО у детей являются: гипоксическое состояние плода, фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, прием сосудистых и гормональных препаратов.

3.2 Структура предъявляемых жалоб

На основании данных, полученных в результате опроса родителей пациентов в группах исследования было определено, что жалобы на момент обращения у пациентов всех групп были различны.

В 100% случаев у пациентов обеих групп жалобы были эстетического характера: на наличие образования/образований красного или синюшного цвета, вызывающего косметический дефект; 48,8% пациентов заметили асимметрию лица или шеи, которая увеличивалась при напряжении или плаче ребенка.

65% родителей пациентов жаловались на быстрый, прогрессирующий рост опухоли, 27,8% отмечали, что он увеличивается пропорционально росту ребенка, а 6,7% больных отмечали остановку роста опухоли без дальнейшей динамики. На момент обращения быстрый рост опухоли как по площади, так и в глубину наблюдался у 346 человек (65%). Такое течение патологического процесса наблюдалось в первое полугодие жизни ребенка. При обширных и глубоких СО ЧЛО рост наблюдался и в старшем возрасте и имел волнообразный характер: периоды активного роста чередовались с периодами стабилизации. У недоношенных детей эта особенность выражена более ярко: гемангиомы у них растут в 2-3 раза быстрее, чем у доношенных.

Медленное увеличение СО по площади пропорционально росту ребенка или несколько быстрее, а также умеренное возвышение над уровнем кожи или распространением на подкожную клетчатку отмечали у 148 детей (27,8%). У 29 больных (5,5 %) отмечали остановку роста опухоли без дальнейшей динамики. Снижение роста и обратное развитие наблюдалось только у простых гемангиом небольших размеров – 9 человек (2%). Несмотря на остановку роста опухоли, дальнейшее течение заболевания все же остается непредсказуемым.

Нами замечено, что рост обширных и глубоких гемангиом сложной анатомической локализации после 6 месяцев не замедлялся.

Функциональные жалобы у пациентов встречались реже чем эстетические и заключались в следующем: неудобство при сосании и приеме пищи – в 10,8%

случаев, прикусывание слизистой оболочки щек во время жевания – 6,6% случаев, нарушение зрения – 10% случаев, кровоточивость из гемангиомы – 1,5%.

По данным анкетирования родителей/законных представителей, установлено, что активизация роста СО произошла после: физиолечения – 242 чел. (91%); медико-профилактических прививок – 234 человека (88%); приема сосудистых препаратов (кавинтон, танакан, вазобрал, тринтал, ценаризин), а также препаратов с выраженным сосудистым компонентом (инстенон, актовегин) – 191 человек (71,8%); массажа воротниковой зоны и головы – 148 человек (55,6%).

Жалобы всех пациентов свидетельствовали о значительном влиянии данной патологии на качество жизни пациентов и их родителей.

3.3 Структура сопутствующей соматической патологии

Выявление сопутствующей соматической патологии у пациентов в группах исследования проводили на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт при обращении на консультацию к челюстно-лицевому хирургу. Достоверной разницы в состоянии здоровья у пациентов ИГ и КГ не установлено.

При исследовании анамнеза выявлено, что 138 человек (26%) состояли на диспансерном учете у окулиста с ретинопатией недоношенных.

До начала лечения, при стартовом обследовании, у 34 (14%) детей выявлено наличие функционирующего овального окна и у 4 детей (1%) — функциональной митральной регургитации 1 степени. У 106 (20%) детей выявлена тенденция к брадикардии, не выходящей за пределы нормы, у 6 (1%) — тенденция к гипотонии (все дети до 1 года с АД 90/60 мм рт. ст.).

В 6% (32 чел.) случаев одновременно с СО ЧЛО у детей были выявлены гемангиомы печени.

Дети с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации в исследовании участия не принимали.

Все пациенты, в анамнезе которых отмечали наличие соматической патологии, состояли на учете у врача соответствующего профиля.

3.4 Формирование и характеристика выборки исследования

На 2 этапе исследования нами были оценены 3 группы: в ОГ (n=40) применялся авторский способ лечения СО ЧЛЮ, включающий пероральный прием пропранолола в комбинации со склеротерапией; в ГС-1 (n=40) применяли тот же способ лечения с использованием пропранолола по вышеуказанной схеме, но без этапа склерозирования; в ГС-2 – применяли метод склерозирования.

Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, независимо от сроков гестации (табл. 7).

Таблица 7 – Характеристика групп исследования до начала лечения

Показатели	ОГ, n=40	ГС-1, n=40	ГС-2, n=40
Возраст, мес.	8,9±3,9	8,9±2,67	8,8±2,65
Пол (девочки), абс.(%)	28 (70)	27 (67,5)	27 (67,5)

Прим.: ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием.

3.5 Результаты клинического исследования

По результатам клинического исследования анализ локализации СО ЧЛЮ в исследуемых группах не показал достоверной разницы в локализации опухолей: в области волосистой части головы – 22,4%; в лобной области – 15%; в щечной области – 11%; в области век – 10%; одинаково часто наблюдались височной области и в области шеи – по 10%. Реже встречались опухоли в полости рта, области губ, скуловых областях, реже всего в области носа и ушных раковин – 3% (табл. 8).

В 41,3% (49 чел.) случаев гемангиомы имели множественный характер, располагались не только в челюстно-лицевой области, но и на закрытых участках тела, имея односторонность поражения. В основном это были плоские формы.

Таблица 8 – Локализация сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей, (n=120)

Локализация	Все пациенты		Группы исследуемых пациентов					
	Абс.	%	ГС-1, n=40		ГС-2, n=40		ОГ, n=40	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Волосистая часть головы	29	24,2	8	20	11	27,5	10	25
Лобная область	18	15	3	7,5	9	22,5	6	15
Щечная область	13	11	5	12,5	4	10	4	10
Височная область	10	8,3	5	12,5	2	5	3	7,5
Область губ	5	4	3	7,5	1	2,5	1	2,5
Глазничная область (веки)	12	10	8	20	0	0	4	10
В области шеи	10	8,3	4	10	2	5	4	10
Слизистая полости рта	8	6,6	4	10	1	2,5	3	7,5
Скуловая область	3	2,5	2	5	0	0	1	2,5
В области носа	3	2,5	1	2,5	1	2,5	1	2,5
Ушные раковины	4	3,3	2	5	1	2,5	1	2,5
Околоушно-жевательная область	6	5	3	7,5	0	0	3	7,5
Всего	120	100	40	100	40	100	40	100

Прим.: ОГ – лечение комбинированным методом; ГС-1 – лечение пропранололом; ГС-2 – лечение методом склерозирования

В структуре локализации гемангиом по областям: конечности – 17 (14%) случаев, область туловища (спина, грудь, живот) – 24 (20%) случаев, область промежности и половых органов (клитор, половой член) – 3 (4%) случая, периорбитальная область – 11 (9%) случаев.

Чаще наблюдалась одна гемангиома – в 58,7 % случаев, наибольшее количество гемангиом нами зафиксировано у одного ребенка – 12 (табл. 9).

Таблица 9 – Количество гемангиом на одного больного (n=120)

Количество гемангиом на одного больного	Число детей	%
1	70	58,7
2	29	24
3	13	10,8
4	4	3,3
5	2	1,6
Более 5	2	1,6

Сочетание капиллярных гемангиом в челюстно-лицевой области, расположенных по ходу ветвей тройничного нерва с гемангиомами головного мозга и на сосудистой оболочке глаза были в 4 случаях и расценивались как болезнь Штурге-Вебера (энцефало-тригеминальный ангиоматоз). Эти дети были комплексно обследованы окулистом, неврологом и челюстно-лицевым хирургом и направлены в медико-генетический центр, где и был подтвержден этот диагноз.

3.6 Результаты дополнительных методов исследования

Для планирования и выбора метода лечения исследуемым пациентам проводилось УЗИ СО ЧЛЮ и других областей в начале лечения. На этапах лечения 1 раз в 1 месяц и на этапе динамического наблюдения после окончания лечения 1 раз в год также использовалась УЗИ-диагностика.

Детям с множественными гемангиомами и СО сложной анатомической локализации проводили исследование по протоколу «УЗИ внутренних органов» отделения лучевой диагностики МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга.

До начала лечения для оценки местного статуса проводилось определение объема сосудистого образования, линейной скорости кровотока, количества питающих сосудов и его связи с нижерасположенными структурами. Это исследование проводилось на ультразвуковых сканерах iU-22 (Philips, Голландия) с набором мультисекторных датчиков.

Анализ полученных данных позволял подтвердить диагноз гемангиома D18.0 (120 человек – 100%), среди которых доминировали пациенты с капиллярными (29 человек – 24,1%) и кавернозными гемангиомами (87 человек – 72,5%), у 4 человек (3,3%) выявилась смешанная форма.

Капиллярные гемангиомы эхографически были представлены мягкоткаными поражениями неправильной формы с пониженной эхогенностью, со сниженной васкуляризацией и (или) с наличием единичного приводящего сосуда малого диаметра или интранодулярной сетью капилляров низкоскоростным кровотоком (24% наблюдений). Диаметр питающего сосуда 0,5 – 0,6 мм.

Кавернозные гемангиомы (72,5% случаев) визуализировались в виде мягкотканых образований неоднородной структуры с кавернозным компонентом в виде участков жидкостного характера и зон патологической васкуляризации с наличием сосудов с линейной скоростью кровотока V_{max} до 40-60 см/с. Фистульный компонент отличался турбулентным кровотоком с высокими значениями линейных скоростей – V_{max} до 100-120 см/с. С питающими сосудами, радиально подходящими к образованию, в количестве от 3-х до 10, диаметром от 0,9 до 1,7 мм.

Смешанные (3,3%) гемангиомы выявлялись в виде ангиофибром и гемангиолимфангиом. Эхографически ангиофибромы определялись в виде образований с капсулой, с наличием узловых структур, разделенных фиброзными перегородками. В проекции питающего сосуда выявлялась патологическая васкуляризация с высокими скоростными характеристиками кровотока – V_{max} до 60 см/с, в зонах фистул – V_{max} до 150 см/с. Диаметр питающего сосуда составлял от 1,3–1,7мм.

При определении взаимосвязи с приносящими магистральными сосудами выявлено, что количество питающих сосудов, подходящих к одному образованию, во всех группах исследования было в среднем 5-6.

Ультразвуковая картина гемангиом печени (6%) в большинстве случаев была представлена образованием с чёткими неровными контурами, неоднородной (преимущественно гиперэхогенной) структурой, значительно

реже – в виде однородного гиперэхогенного образования с чёткими ровными контурами. Капиллярные гемангиомы имели небольшие размеры от 5 мм до 4 см, были единичными или множественными. В режиме доплеровского картирования кровотока не определялся. Большинство кавернозных гемангиом (2%) выявлялись как малососудистые образования размером от 5 см и более, смешанной эхогенности и неоднородной структуры. В режиме доплеровского картирования внутри гемангиомы регистрировался венозный спектр кровотока.

Данные о размерах сосудистых опухолей, интенсивности кровотока, взаимосвязи с приносящими сосудами до лечения приведены в таблице 10.

Таблица 10 – УЗИ показатели сосудистых опухолей до лечения (n=120)

Показатели УЗИ	Группы исследования		
	ГС-1, n=40	ГС-2, n=40	ОГ, n=40
Длина, мм.	25,90±0,59	20,10±0,60	24,30±0,58
Глубина, мм.	12,17±0,60	11,90±0,62	12,87±0,57
Ширина, мм.	22,17±0,61	19,17±0,57	25,27±0,60
Объем, см ³	6.9±0,35	5.5±0,31	7.9±0,33
Диаметр питающих сосудов, мм	1.15±0,18	1.08±0,15	1,19±0,13
Линейная скорость кровотока, V _{max} , см/с	100-120	120-140	90-100

Прим.: ОГ – лечение комбинированным методом; ГС-1 – лечение пропранололом; ГС-2 – лечение методом склерозирования

Глубина прорастания СО в исследуемых группах были в равных пределах. Среднее значение глубины очага поражения составило в ОГ – 12,87±0,57 мм, в ГС-1 12,17±0,60 мм, в ГС-2 – 11,90±0,62 мм. Измерение объема сосудистого образования перед лечением показала, что в ОГ – 7.9±0,33 см³, в ГС-1 он составил 6,9±0,35 см³, в ГС-2 – 4,5±0,31 см³. Таким образом, объем сосудистого образования был в ОГ и ГС-1 больше, чем в ГС-2, что повлияло на выбор метода лечения с использованием пропранолола.

По данным УЗИ видно, что во всех группах исследования сосудистые опухоли имели признаки прогрессирующего роста: интенсивный кровоток, наличие питающих сосудов. Эти критерии были основными при отборе детей на лечение.

3.7 Принцип расчета размера выборки. Результаты статистического анализа

Сравнение дисперсий вариационного ряда ОГ и вариационных рядов ГС-1, ГС-2 проведено методом параметрического критерия Фишера.

Проведен анализ выборок ОГ, ГС-1, ГС-2 на соответствие нормальному закону распределения по асимметрии A и эксцессу E . В таблице 11 приведены расчетные значения модулей асимметрии и эксцесса рядов ОГ, ГС-1, ГС-2.

Таблица 11 – Значения модулей асимметрии и эксцесса рядов

Показатель	ОГ	ГС-1	ГС-2
Модуль асимметрии $ A $	0,4656	0,0030	0,4681
Модуль эксцесса $ E $	0,5541	0,7683	0,6036

Прим.: ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием.

Расчет дисперсии асимметрии и эксцесса производился по формулам 2, 3:

$$D(A) = \frac{6(n-1)}{(n+1)(n+3)} \quad D(E) = \frac{24(n-2)(n-3)n}{(n-1)^2(n+3)(n+5)}$$

где n — объем выборочной совокупности;

$n=40$.

Дисперсия асимметрии составляет $D(A) = 0,3274$, дисперсия эксцесса $D(E) = 0,4586$.

Результаты измерения можно считать нормально распределенными при выполнении следующих условий:

$$|A| \leq 3\sqrt{D(A)} \quad (4)$$

$$|E| \leq 5\sqrt{D(E)} \quad (5)$$

Для нашего случая это условие выполнялось для всех выборок: $|A| \leq 1,72$ и $|E| \leq 3,37$, следовательно, все выборки соответствовали нормальному закону распределения, были приняты за однородные и могли участвовать в сравнении.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

4.1 Усовершенствованный алгоритм ведения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области

В связи с тем, что подходы и способы лечения детей с СО быстро меняются, отсутствуют стандарты оказания консервативной помощи таким пациентам был разработан авторский способ лечения гемангиом у детей и усовершенствован алгоритм диспансерного наблюдения данной группы детей (рис. 3).

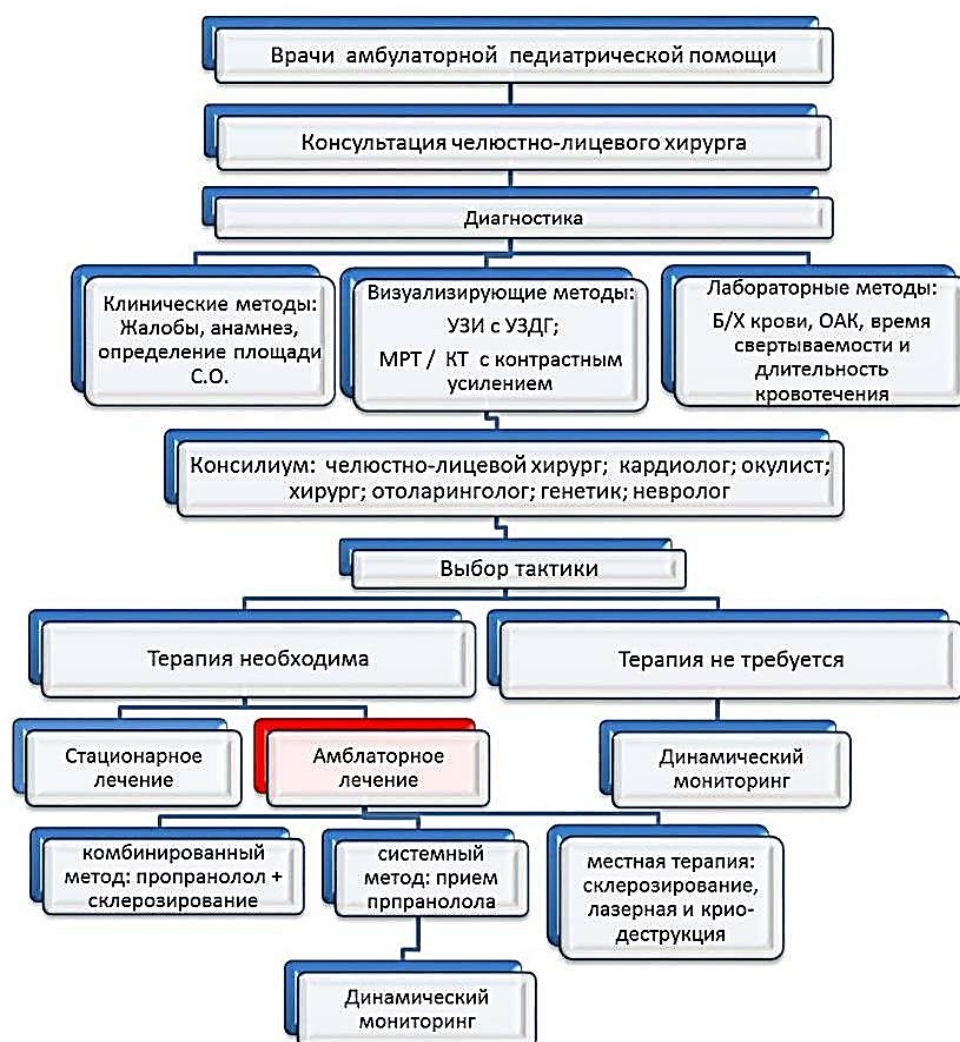


Рисунок 3 – Алгоритм оказания помощи детям с сосудистыми опухолями в челюстно-лицевой области

При обнаружении у ребенка СО челюстно-лицевой области или предположении на его развитие (факторы риска в анамнезе) врач первичной педиатрической службы (педиатр, детский хирург, стоматолог) должен направить пациента на консультацию к челюстно-лицевому хирургу.

На первичном приеме челюстно-лицевой хирург для подтверждения диагноза и выявления СО проводит сбора анамнеза, выясняет жалобы, осматривает ребенка, изучает местный статус, измеряет площадь образования, фиксирует статус путем фотографирования.

Затем проводятся дополнительные методы исследования – лабораторные – общий анализ крови, время свертываемости и длительность кровотечения, биохимический анализ крови с определением показателей трансаминаз, уровня глюкозы, мочевины и креатинина. Проводится инструментальное обследование, которое включает в себя УЗИ СО с цветовым доплеровским картированием, МРТ или КТ с контрастным усилением. На основании клинического и дополнительных методов устанавливается диагноз. Перед представлением ребенка на консилиум проводится кардиологическое обследование (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, измерение АД).

В консилиуме участвуют врачи в соответствии с локализацией СО (детский хирург, окулист, невролог, отоларинголог, гинеколог, генетик). Происходит принятие решения о необходимости лечения и выбор метода и тактики лечения в зависимости от клинических проявлений СО.

Терапия не требуется при одиночных СО, с отсутствием роста или уменьшающихся в размерах, с отсутствием питающих сосудов и кровотока (по данным УЗИ). Эти дети находятся на динамическом наблюдении у челюстно-лицевого хирурга в течение 3х лет, с контрольным осмотром 1 раз в год и УЗИ контролем СО.

Терапия необходима при прогрессирующих СО, множественных гемангиомах (более 2-х независимых элементов), обширных образованиях и образованиях сложной анатомической локализации, имеющих питающие сосуды с выраженной линейной скоростью кровотока (по данным УЗИ).

В зависимости от возраста и сопутствующей патологии ребенка определяется способ и место (амбулаторное — дневной стационар или стационарное) лечения.

В ДГКБ № 9 лечение детей с использованием пропранолола организовано в амбулаторных условиях, на базе консультативно-диагностической поликлиники. Лечение ведется челюстно-лицевым хирургом совместно с детским кардиологом. Кардиолог подбирает индивидуальную дозу препарата в зависимости от общего статуса ребенка.

Дневной стационар позволяет углубленно обследовать детей перед назначением препарата, выбрать оптимальный объем инструментального обследования, разработать индивидуальный режим введения препарата и мониторинг вышеназванных показателей в процессе наблюдения в условиях поликлиники. Пациент посещает дневной стационар раз в неделю. В поликлинике организована палата для пребывания под наблюдением врача-кардиолога в течение дня. В это время происходит медленное повышение дозы препарата — в течение 3-4 недель, а иногда и более длительно, что позволяет побочные эффекты применения пропранолола свести до минимума. Кроме того, организация «дневного стационара» дает возможность непосредственной связи с челюстно-лицевым хирургом и кардиологом по телефону на этапах «домашнего» лечения.

При использовании метода склерозирования ребенок находится под наблюдением челюстно-лицевого хирурга в течение 2-х часов после инъекции, располагаясь в палате дневного стационара.

Показания к выбору комбинированного метода — введение пропранолола в сочетании со склеротерапией (см. раздел 3.2):

- единичные или множественные гемангиомы (более 2х независимых элементов) ЧЛЮ или других частей тела;
- гемангиомы сложной анатомической локализации (околоротовая, окологлазничная, надключичная, подчелюстная, полость рта) за исключением области слюнных желез, зева, миндалин, глотки, глазницы, век, языка, слизистой оболочки носа, слуховых проходов;
- СО с быстро прогрессирующим ростом;

- диаметр СО до 3-4 см;
- возраст ребенка от 2-х месяцев;
- масса тела от 2500 грамм.

Показания к выбору метода лечения пропранололом:

- единичные или нескольких СО ЧЛО, не зависимо от размеров;
- гемангиомы сложной анатомической локализации, включая слюнные железы, зев, миндалины, глотку, глазницу, веки, язык, слизистую оболочка носа, слуховые проходы;
- прогрессирующий рост (увеличение площади поражения в 1,5 раза за одну неделю);
- возраст от 2-х месяцев;
- масса тела от 2500 грамм.

Противопоказания к выбору комбинированного метода (пропранолол + склеротерапия) и лечения пропранололом:

- ВПС с противопоказанием для терапии β -адреноблокаторами;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- брадикардия с урежением ЧСС на 30% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- синдром слабости синусового узла;
- снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса ЛЖ менее 50%);
- синкопальные состояния неизвестной этиологии в анамнезе;
- снижение АД на 25% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л;
- гипергликемия;
- бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам;
- острый обструктивный бронхит;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;

- метаболический ацидоз;
- прием гипогликемических препаратов;
- сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации;
- феохромоцитомы;
- гиперчувствительность к пропранололу и/или другим β -адреноблокаторам;
- возраст – первые 2 недели жизни ребенка;
- масса тела до 2500 грамм.

Показания к выбору метода склеротерапии:

- единичные гемангиомы ЧЛЮ;
- быстро прогрессирующий рост СО;
- диаметр не более 2см;
- хорошая визуализация на УЗИ;
- ранний возраст ребенка от 1 месяца.

Противопоказания к склеротерапии:

- индивидуальная непереносимость препаратов;
- острые вирусные или бактериальные инфекции;
- хронические или врожденные заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

При терапии пропранололом для детей младше 2 месяцев рекомендуется госпитализация в кардиологическое отделение с целью подбора дозы препарата и наблюдения на начальных этапах лечения. Для детей старше 2 месяцев пропранолол назначается и контролируется амбулаторно. Амбулаторное наблюдение позволяет сократить количество обследований (необходимы при поступлении в стационар), минимизировать побочные реакции за счет медленного повышения дозы препарата в течение 3-4 недель позволяет находиться ребенку и матери в привычных условиях. Родители пациентов имеют возможность амбулаторного мониторинга ЭКГ, АД, глюкозы крови в ходе лечения. Родители ведут дневник ЧСС и глюкозы крови, АД, имеют возможность связаться с

кардиологом по телефону в неотложных случаях. Амбулаторное лечение повышает доступность и эффективность лечения детей с гемангиомами.

Всем больным ОГ и ГС-1, которым были выбраны методы лечения, включающие применение пропранолола, обязательно проводилось кардиогемодинамическое обследование и мониторингирование: ЭКГ, УЗИ сердца, определение ЧСС, холтеровское мониторингирование, АД по протоколам исследования «УЗИ сердца», «ЭКГ» принятым в МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга.

После завершения лечения ребенок наблюдается челюстно-лицевым хирургом в течение 3-х лет с контрольными осмотрами и УЗИ контролем СО один раз год.

4.2 Авторский способ комбинированного лечения сосудистых образований челюстно-лицевой области у детей

Для повышения эффективности результатов лечения детей с СО ЧЛО нами разработан «Способ лечения инфантильных гемангиом челюстно-лицевой области у детей» (патент РФ на изобретение № 2615284 от 4 апреля 2017 г.).

Сущность метода заключается в комбинации местного лечения – склерозирующей терапии и общего лечения – перорального приема пропранолола, что позволяет воздействовать на СО в более полном объеме. Пероральный прием таблеток пропранолола в дозировке 1–3 мг/кг/сутки проводится до регресса СО в комбинации с трехкратным введением в ткань гемангиомы склерозирующего раствора (Фибро-Вейн, ледяной 70% этиловый спирт и 2% раствор лидокаина в соотношении 2:1) с интервалом в 3 дня. Повторение курса склерозирования проводят ежемесячно до полного регресса гемангиомы, который фиксируется по результатам антропометрии, визуальной оценки и результатов УЗИ.

Ведение пациентов на этапах лечения. После обследования детей и установления диагноза челюстно-лицевым хирургом и кардиологом назначался пропранолол с учетом показаний и противопоказаний. Оценивались данные ЭКГ, УЗИ сердца и данные биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, уровень

креатинина, мочевины, сахара), подбирался индивидуальный режим введения препарата и мониторинг вышеназванных показателей в процессе наблюдения. Пероральный прием пропранолола осуществлялся «офф-лейбл» терапией, т.е. терапии, проводимой с отступлениями от инструкции по применению препарата, в связи с чем родители подписывали информированное согласие на проведение такой формы лечения.

Терапия осуществлялась пероральным приемом пропранолола с коммерческим названием «Анаприлин», что связано с наличием данного средства на отечественном фармацевтическом рынке. Форма в таблетках по 10 мг и по 40 мг.

Начальная доза препарата составляла 0,2–0,5 мг/кг в сутки в 2-3 приема, при этом рекомендованные интервалы между приемом препарата — 8-10-12 часов, но не менее 6 часов. Раз в неделю пациент посещал кардиолога. На каждом приеме проводился контрольный осмотр кардиолога с ЭКГ с функциональными пробами, контролем АД, оценкой ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, после чего происходило медленное повышение дозы препарата — в течение 3-4 недель, а иногда и более длительно, что позволяет свести до минимума побочные эффекты применения пропранолола. Каждый пациент имел возможность непосредственной связи с челюстно-лицевым хирургом и кардиологом по телефону на этапах «домашнего» лечения. При достижении максимальной дозы 2,0 мг\кг\сутки прием препарата происходил через 8 часов (в 3 приема равномерно в течение суток). Для профилактики гипогликемии рекомендовалось принимать пропранолол непосредственно перед, во время или сразу после еды, исключая прием препарата натощак.

После достижения терапевтической дозы выборочно проводилось Холтеровское мониторирование (в случаях возникновения брадикардии).

В течение двух недель после достижения эффективной дозы проводился контроль биохимического состава крови, в последствии 1 раз в 2 месяца. Контроль ЭКГ – 1 раз в 1-2 месяца, ЭХКГ – 1 раз в 6-12 месяцев, по показаниям – чаще.

После достижения эффективной дозы «Анаприлина» ребенка осматривал челюстно-лицевой хирург, проводилось контрольное УЗИ сосудистого образования для оценки размеров и динамики изменения кровотока, ОАК с определением времени свертываемости и длительности кровотечения.

Склерозирование СО проводилось по методике Агапова, описанной в главе II. При артериальном типе кровотока в качестве склерозанта выбирался 70%-ый ледяной спирт с добавлением 2%-ого лидокаина (соотношение 2:1), а при выраженном венозном типе кровотока – Фибро-Вейн. После введения препарата накладывалась давящая повязка, через 2 часа пациента отпускали домой. Пациенту при болях назначали НПВС (Нурофен в сиропе, Ибупрофен, Нимулид и др.) в возрастной дозировке, измерение температуры тела.

Повторный осмотр через 3 дня, где оценивали состояние СО: перифокальный отек, боль, гиперемия окружающих тканей. При наличии отека, болезненности процедуру откладывали на 2-3 дня. При отсутствии жалоб и местных проявлений проводили повторное склерозирование. В курсе 3-5 инъекций, что зависело от объема СО, количества питающих сосудов и скорости кровотока.

Контрольный осмотр челюстно-лицевого хирурга и кардиолога после проведенного лечения – через 1 месяц. Проводили контроль УЗИ СО, биохимический анализ крови, ЭКГ. Корректировка дозы «Анаприлина» проводилась с ростом массы тела ребенка или при отсутствии динамики изменений. Склерозирование проводилось ежемесячно по данным УЗИ и клинических проявлений.

Длительность терапии определялась индивидуально и зависела от достигнутого клинического эффекта: по прекращению роста и уменьшению размеров гемангиомы; по уменьшению ее плотности и яркости окраски; по отсутствию отрицательной клинической динамики; желания родителей. Все данные заносились индивидуальную карту больного.

Отмена препарата проводится постепенно в течение двух недель, с последующим осмотром, контролем АД, биохимии крови, ЭКГ.

Лечение считается завершенным, если происходит регресс СО; при удовлетворенности родителей пациента результатом лечения.

В дальнейшем ребенок наблюдается челюстно-лицевым хирургом, согласно предложенного алгоритма.

4.3 Сравнительный анализ результатов лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области

Для доказательства эффективности лечения авторским способом мы использовали данные клинических и инструментальных методов. Зафиксированы клинические различия, а также скорость регресса СО ЧЛО в группах ОГ, ГС-1 и ГС-2 на этапах лечения по данным УЗИ (таб.12 и рис.4). Как видно из таблицы 12 и из рисунка 4, до начала лечения объем СО ЧЛО у детей обеих групп был сопоставим.

Таблица 12 – Динамика изменения объема сосудистой опухоли на этапах лечения

Сроки наблюдения	Объем сосудистой опухоли (см ³)					
	ОГ, n=40	ГС-1, n=40	ОГ, n=40	ГС-2, n=40	ГС-1, n=40	ГС-2, n=40
До начала лечения	7,9±0,33	6,9±0,35	7,9±0,33	4,5±0,32	6,9±0,35	4,5±0,32
	p=0,040964* Различия статистически значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы		p=0,000003* Различия статистически значимы	
Через 30 дней	6,1±0,29	5,8±0,21	6,1±0,29	3,8±0,27	5,8±0,21	3,8±0,27
	p=0,404696 Различия статистически не значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы	
3 месяца	2±0,03	4,3±0,17	2±0,03	2±0,19	4,3±0,17	2±0,19
	p=0,000000* Различия статистически значимы		p=1,000000 Различия статистически не значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы	
6 месяцев	0	2,9±0,13	0	0,8±0,01	2,9±0,13	0,8±0,01
	p=0,000000* Различия статистически значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы		p=0,000000* Различия статистически значимы	
12 месяцев	0	0,5±0,01	0	0	0,5±0,01	0
	p=0,000000* Различия статистически значимы				p=0,000000* Различия статистически значимы	

Прим.: ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием, р – коэффициент Стюдента при сравнении данных группа на соответствующем этапе лечения; * – $p \leq 0,05$.

Проведенная оценка изменения объема СО ЧЛО на этапах лечения по данным УЗИ в группах исследования показала, что через 1 месяц в ОГ объем СО уменьшился более выражено (на 23 %), чем в ГС-1 – на 16 % и в ГС-2 – 16 %.

Впоследствии регресс сосудистых опухолей оценивали на последующих этапах наблюдения: через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала лечения. При полном выздоровлении показателю присваивалось нулевое значение.

На графике видно, что в ОГ через 6 месяцев средний объем патологического очага достиг нулевого значения. У участников групп сравнения инволюция СО проходила медленнее. В группе ГС-1 (лечение пропранололом) к 6 месяцу лечения, средний объем опухоли составил $2,9 \pm 0,13 \text{ см}^3$, то есть уменьшился на 58%, а в ГС-2 (лечение склерозированием) к 6 месяцам средний объем опухоли составил $0,8 \pm 0,01 \text{ см}^3$, то есть уменьшился на 83%. К 12 месяцам от начала лечения в ГС-1 объем составил $0,5 \pm 0,01 \text{ см}^3$, т.е уменьшился на 96%, в ГС-2 достиг нулевого значения. К 18 месяцам – в ГС-1 достигнуто нулевое значение. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что применение комбинации склерозирования и приема пропранолола более эффективно, чем традиционные методы: быстрее сокращается объем опухоли и сроки лечения больных с сосудистыми опухолями.

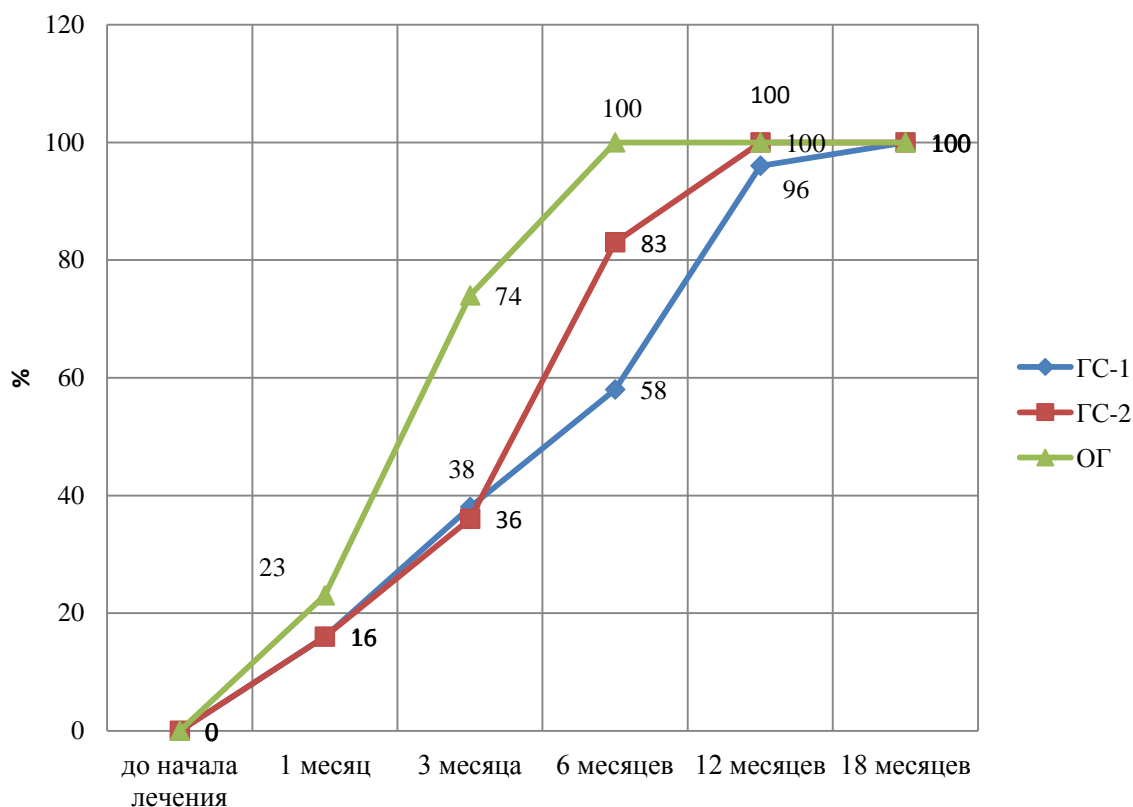


Рисунок 4 – Регресс объема сосудистой опухоли на этапах лечения, %

ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием

Способность метода останавливать рост опухоли установлена также по изменениям диаметра питающих сосудов и линейной скорости кровотока (табл. 13, 14)

Таблица 13 – Динамика изменения диаметра питающих сосудов на этапах лечения, мм

Сроки наблюдения	Диаметр питающих сосудов, мм					
	ОГ, n=40	ГС-1, n=40	ОГ, n=40	ГС-2, n=40	ГС-1, n=40	ГС-2, n=40
До начала лечения	1,19±0,13	1,15±0,18	1,19±0,13	1,08±0,15	1,15±0,18	1,08±0,15
	p=0.857507 Различия статистически не значимы		p=0.581067 Различия статистически не значимы		p=0.765934 Различия статистически не значимы	
Через 30 дней	1,01±0,11	0,96±0,16	1,01±0,11	0,9±0,14	0,96±0,16	0,9±0,14
	p=0.797470 Различия статистически не значимы		p=0.538516 Различия статистически не значимы		p=0.778535 Различия статистически не значимы	
3 месяца	0,50±0,11	0,7±0,15	0,50±0,11	0,71±0,13	0,7±0,15	0,71±0,13
	p=0.285640 Различия статистически не значимы		p=0.243838 Различия статистически не значимы		p=1.000000 Различия статистически не значимы	
6 месяцев	0	0,5±0,15	0	0,2±0,07	0,5±0,15	0,2±0,07
	p=0.001321* Различия статистически значимы		p=0.005494* Различия статистически значимы		p=0.073828 Различия статистически не значимы	
12 месяцев	0	0,18±0,06	0	0	0,1±0,06	0
	p=0,00000* Различия статистически значимы				p=0.099644 Различия статистически не значимы	

Прим.: ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием, p – коэффициент Стюдента при сравнении данных группа на соответствующем этапе лечения; * – $p \leq 0,05$.

Анализ результатов изменения диаметра питающих сосудов выявил достоверное значение через 6, 12, 18 месяцев в ОГ по сравнению с ГС-1 и ГС-2.

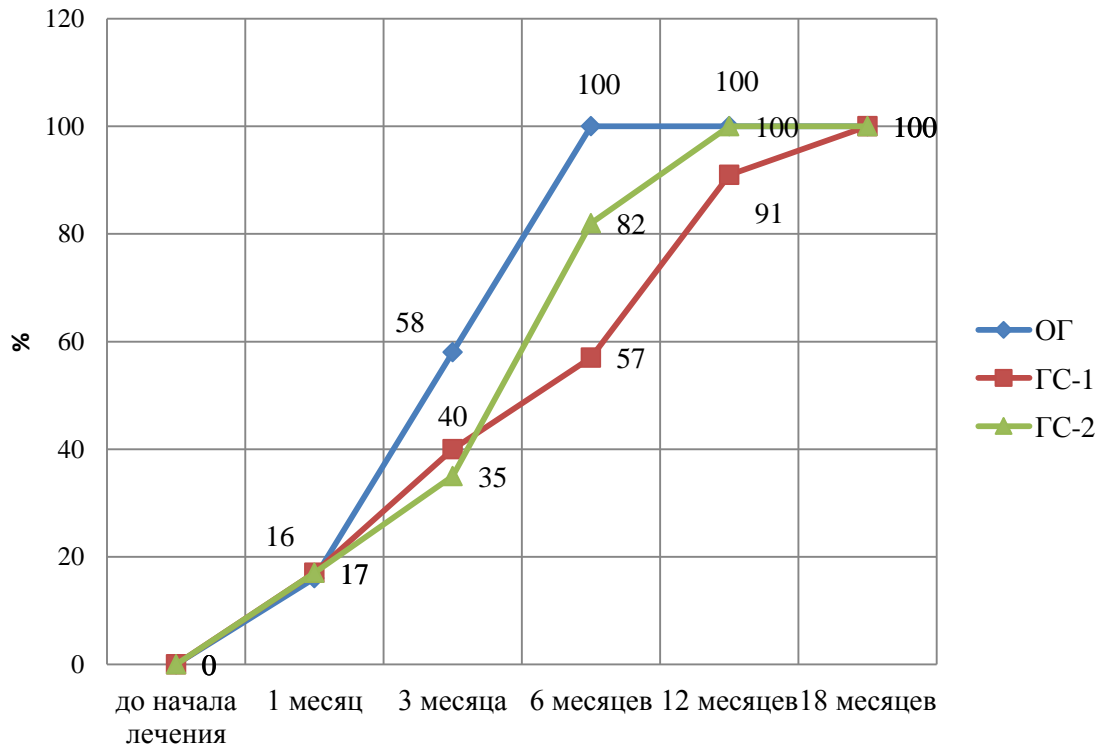


Рисунок 5 – Регресс диаметра питающих сосудов на этапах лечения,%.
 ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием

Как видно из рисунка 5, через 1 месяц зафиксировано уменьшение диаметра питающих сосудов после начала лечения во всех группах одинаково – на 17%. Через 3 месяца от начала лечения отмечается более быстрое сокращение диаметра питающих сосудов в ОГ в 2 раза. В группе ГС-1 диаметр сократился на 40%; в ГС-2 на 35%, т.е динамика была примерно одинаковой. Через 6 месяцев диаметр сосудов в группе ОГ сократился до нулевого значения (на 100%), в группе ГС-1 – на 82%, в группе ГС-2 – на 57%. Полное закрытие питающих сосудов было достигнуто в ГС-1 – через 18 месяцев, в ГС-2 – через 12 месяцев.

Таким образом, данные об уменьшении диаметра питающих сосудов позволяют говорить о более выраженном эффекте авторского метода.

Сравнение в процессе лечения скорости кровотока в опухоли по данным УЗИ показало, что в ОГ и ГС-1 через 1 мес. этот параметр снизился в 2 раза, в ГС-2 – в 1,2 раза (табл. 14).

Таблица 14 – Сравнении средних величин скорости кровотока в СО ЧЛО в группах (см/с)

Сроки наблюдения	ОГ, n=40	ГС-1, n=40	ОГ-1, n=40	ГС-2, n=40	ГС-1, n=40	ГС-2 n=40,
1 мес.	15,55±3,9	17,18±0,45	15,55±3,9	21,7±0,7	17,8±0,45	21,7±0,7
	p=0,63 Различия статистически не значимы		p=0,8 Различия статистически не значимы		p=0,000012* Различия статистически значимы	
3 мес.	1,45±0,45	8,9±2,27	1,45±0,45	10,69±0,47	8,6±0,37	10,69±0,47
	p=0,001* Различия статистически значимы		p=0,003* Различия статистически значимы		p=0,00007* Различия статистически значимы	
6 мес.	0	4,8±1,3	0	3,37±0,76	4,8±1,3	3,37±0,76
	p=0,0004* Различия статистически значимы		p=0,00003* Различия статистически значимы		p=0,34 Различия статистически не значимы	
12-18 мес.	0	1,6±0,66	0	0	1,6±0,66	0
	p=0,00001* Различия статистически значимы				p=0,017 Различия статистически значимы	

Прим.: ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием, p – коэффициент Стюдента при сравнении данных группа на соответствующем этапе лечения; * – $p \leq 0,05$.

Различия показателей линейной скорости кровотока через 3 ,6, 12, 18 месяцев в ОГ по сравнению с ГС-1 и ГС-2 статистически значимы ($p=0,001$).

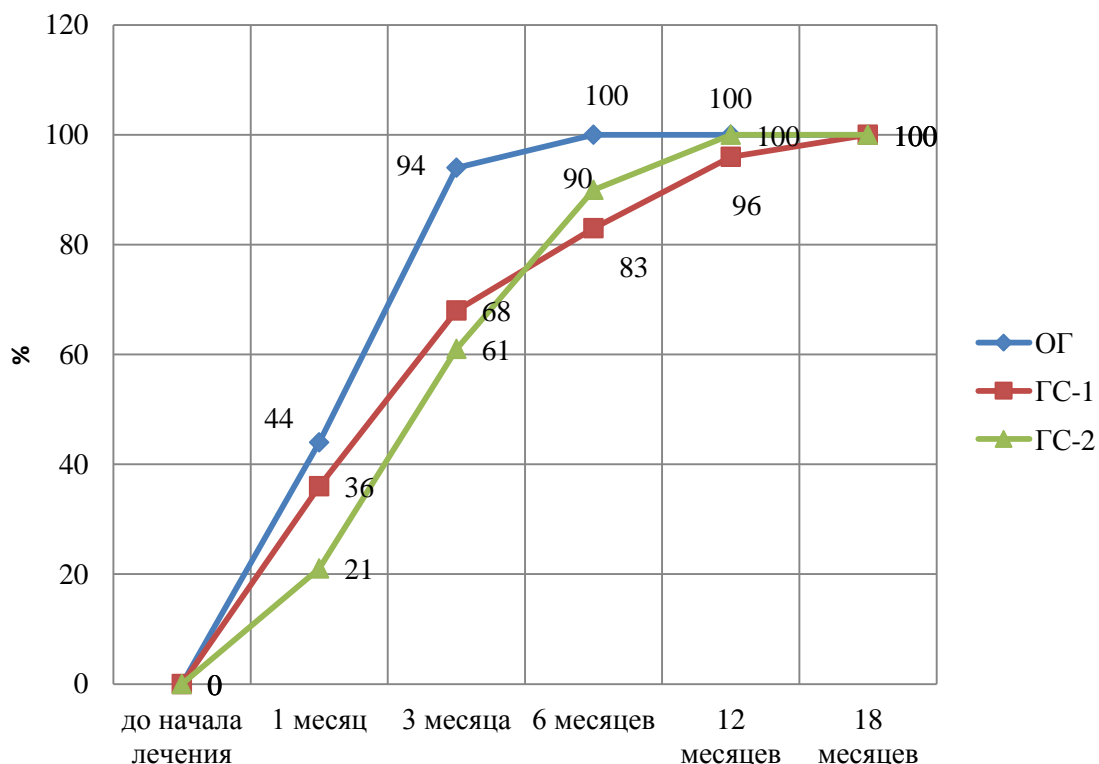


Рисунок 6 – Регресс средней скорости кровотока на этапах лечения, %.
 ОГ (основная группа) – лечение комбинированным методом; ГС-1 (группа сравнения) – лечение пропранололом, ГС-2 – лечение склерозированием

Через 3 мес. в ОГ скорость кровотока уменьшилась на 94% от первоначального, и достигла нулевого значения к 6 мес., тогда как в ГС-1 и ГС-2 отмечалась торпидная регистрация показателей скорости кровотока.

Анализ изменения скорости кровотока показывает, что метод, применяемый для лечения в ОГ, приводит к регрессу СО уже к шестому месяцу лечения, в то время как в ГС-1 и ГС-2 подобный результат достигается к 12 и 18 месяцу соответственно.

Оценка изменений гемодинамических параметров продемонстрировала, что уже через 1 месяц во всех группах произошла остановка роста опухоли/ опухолей за счет снижения скорости кровотока в питающих сосудах и уменьшения их диаметра, но при авторском методе лечения (ОГ) этот процесс протекал быстрее. СО останавливались в росте, происходило снижение интенсивности цвета и плотности опухоли, что демонстрирует клинический пример (рис. 7).

Клинический пример

(фото предоставлено с согласия родителей пациента)

Пациентка В. Жалобы на наличие быстро увеличивающегося образования в щечной и подглазничной областях справа.

Anamnesis morbi: Образование с рождения, рост быстрый. Anamnesis vitae: ребенок от 4 беременности, 3-и роды, недоношенность 36 недель, кесарево сечение. Беременность протекала на фоне ОАА, угрозы прерывания беременности (стационарное лечение 1 триместр), приема Дюфастона до 20 недели внутриутробного развития, ОРВИ в 1 и 3 триместре беременности. Ребенок наблюдался хирургом по месту жительства, лечение и обследование не проводилось. Направлена к ЧЛХ по настоянию матери в 4 месяца.

Установлен диагноз: Кавернозная гемангиома щечной и подглазничной областей справа. Способ лечения: комбинация приема пропранолола и склерозирования. Срок лечения: 6 месяцев. Критерии завершения лечения: полный регресс. Находится на диспансерном наблюдении у ЧЛХ.



Рисунок 6 – Ребенок В. До лечения. Возраст 3,5 месяца

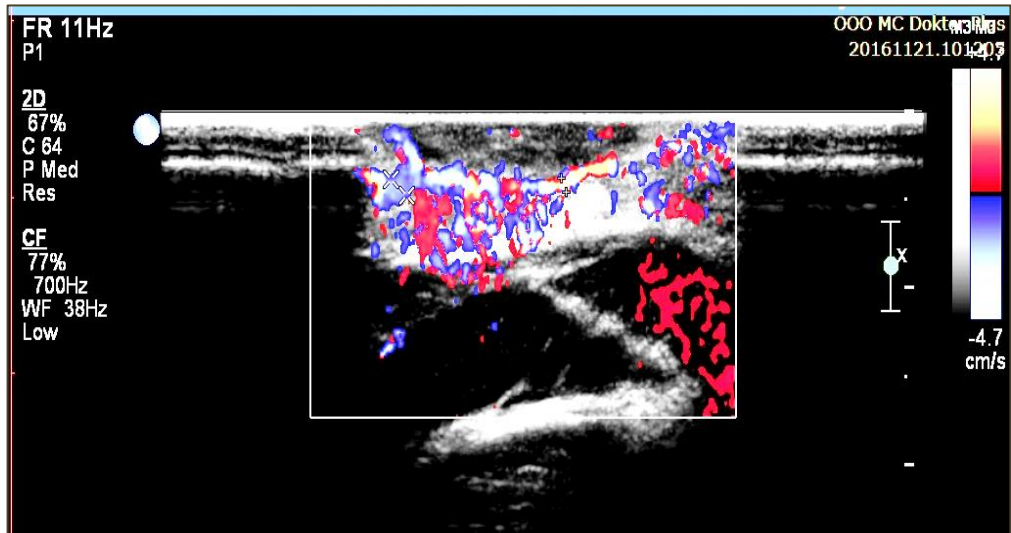


Рисунок 8 – УЗИ пациента В. до лечения: интранодулярно визуализируются множественные артериальные и венозные сосуды разного диаметра, с ЛСК=1,8 м/сек.



Рисунок 9 – Ребенок В., 5,6 месяца. Через 1,5 месяца после начала лечения. Клинически определяется уменьшение и уплощение опухоли, снижение интенсивности окраски, появление островков склероза

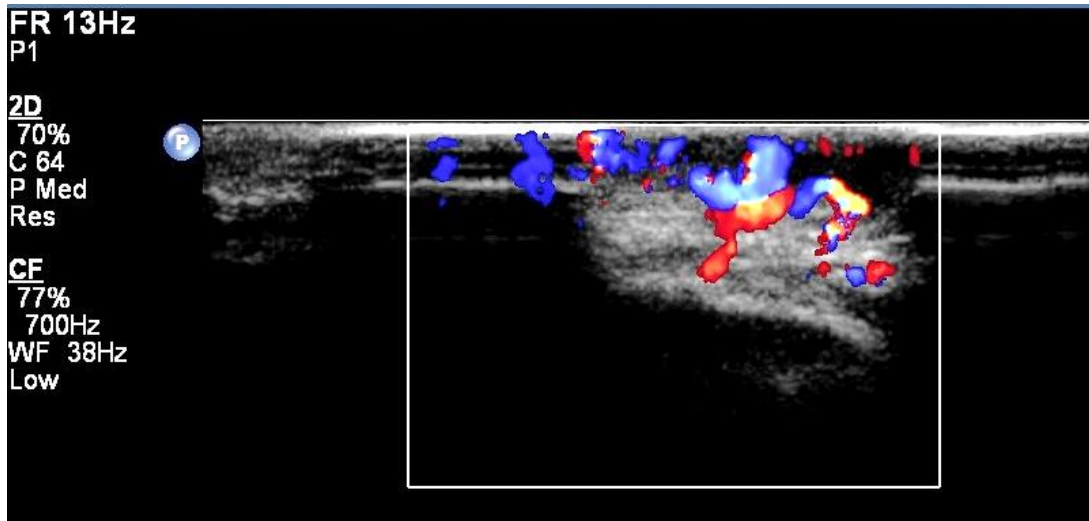


Рисунок 10 – УЗИ пациента В. через 1 месяц после лечения: уменьшение диаметра и количества питающих сосудов, снижение линейной скорости кровотока



Рисунок 11 – Ребенку В. 9 месяцев.
Состояние через 5 месяцев после начала лечения

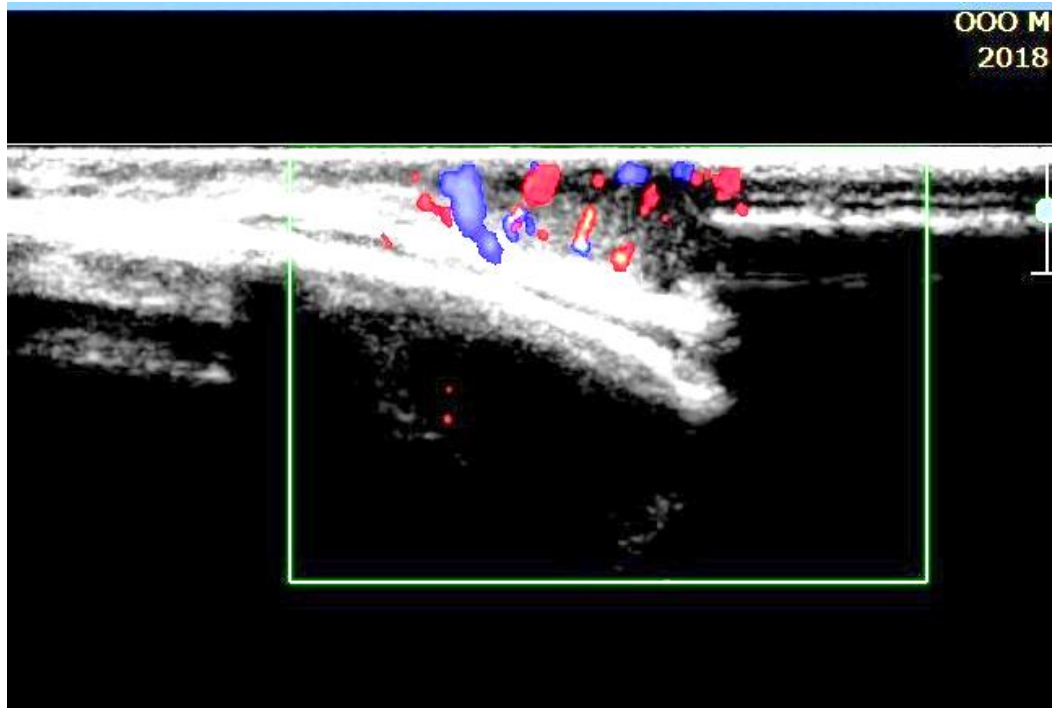


Рисунок 12 – УЗИ Ребенка В. через 5 мес. после лечения: единичные сигналы кровотока



Рисунок 13 – Ребенок В. 13 месяцев. Через 9 месяцев после начала лечения



Рисунок 14 – Ребенок В., 24 месяца, на этапе динамического наблюдения

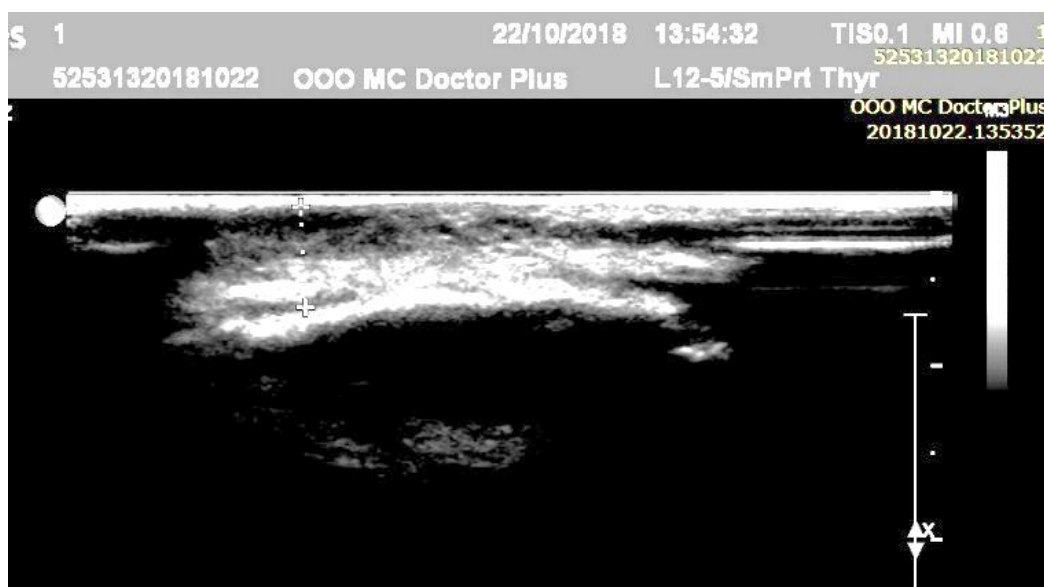


Рисунок 15 – УЗИ ребенка В. через 9 месяцев после лечения: при ЦДК кровотока отсутствует

Оценка эффективности лечения проведена также по показателю завершенности. Полный регресс опухоли с замещением на соединительную ткань в группе ОГ установлен в 100% случаев, достигнуто полное выздоровление. В группах сравнений в 25 случаях потребовалось применение дополнительных методик лечения, так как регресс был неполным, т.е. образование остановилось в росте, но полного замещения ткани опухоли на рубцовую не произошло.

В группе ГС-1 хороший результат был достигнут у 70,5% пациентов, у 29,5% детей после лечения сохранялся сосудистый рисунок в виде резидуальных

телеангиоэктазий. Для лучшего косметического и клинического эффекта потребовались дополнительные методы воздействия — крио- или лазерная деструкция.

В группе ГС-2 после склерозирования хороший результат (полный регресс) достигнут в 76,7% случаев, остальным детям потребовались другие методы лечения: крио- или лазерная деструкция.

Таким образом комбинация склерозирования и приема пропранолола позволяет в более короткие сроки уменьшить диаметр питающих сосудов, скорость кровотока, объем СО, что позволяет говорить о более выраженном эффекте авторского комбинированного метода по сравнению с монотерапией.

4.4 Осложнения при лечении детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области

В процессе лечения у 41 ребенка из групп исследования (34,1%) наблюдались общие и местные осложнения.

Общесоматические осложнения наблюдались в группах ОГ (комбинированный метод лечения) и ГС-1 (лечение пропранололом), но в ОГ осложнения проявлялись реже – у 4 человек (10%), чем в ГС – 22 человека (55%). Диарея, беспокойство отмечались только в ГС-1 у 2 (5%) детей, что оценивалось, как реакция на начало введения препарата и наблюдались в 1-е недели, а затем самостоятельно купировались. Транзиторное, изолированное повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 1,5 раза от верхней границы нормы наблюдалось в ОГ в 10% (4 человека) случаев, а в ГС-1 – у 40% пациентов (16 человек), что возможно связано с влиянием препарата на гепатоциты печени. После применения урсодезоксихолиевой кислоты курсами 1,5-2 месяца 2-3 раза в год привело нормализации АСТ, в этот период лечение пропранололом не прекращалось.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась умеренная брадикардия у 19 детей (47,5%), снижение частоты сердечных сокращений в

среднем достигало 76 уд/мин, что потребовало корректировки дозы препарата. Снижение АД до $78,25 \pm 2,09$ мм рт. ст. с последующим возвращением показателя к норме отмечено у 15% (6) пациентов. Эпизоды вялости ребенка регистрировались в 2-х случаях (5%), что связано с исходной гипотонией. Нами замечено, что в течение месяца после достижения эффективной дозы пропранолола гемодинамика стабилизировалась, достигая исходного уровня. У детей с исходной гипотонией АД не снижалось, а в дальнейшем даже нормализовалось.

В одном случае (2,5%) была отмечена гипергликемия (6,3 ммоль/л). Пациенту проведено обследование в отделении эндокринологии, гипергликемия была характеризована как не требующая коррекции, пропранолол-терапия продолжена. В последующих измерениях у указанного пациента было отмечено сохранение гипергликемии; уровень глюкозы сохранился на прежних значениях, роста показателей отмечено не было.

Малое количество общих осложнений в ОГ было достигнуто медленным поднятием дозы пропранолола (вместо общепринятых 2 недель – за 3-4 недели) и сокращением времени лечения благодаря сочетанию со склеротерапией.

Местные осложнения наблюдались в группах ОГ и ГС-2, самым частым оказалось формирование гипертрофического рубца на месте очага сосудистого образования. Подобный исход наблюдался у 14 человек (35%) – при склерозировании гемангиомы по В.С. Агапову в ГС-2 и у 3 человек (7,5%) при сочетании приема пропранолола и склерозирования (ОГ). Септическое воспаление раневой поверхности произошло у 14 человек (34%) в ОГ и у 31 (77,5%) пациента после проведения склерозирования (ГС-2). Эрозирование и изъязвление поверхности гемангиомы после лечения наблюдались в ГС-2 у трех детей (7,5%). При использовании склерозирующих препаратов в ОГ и ГС-2 на поверхности гемангиомы наблюдалось появление эрозий на 2-3 сутки после процедуры, которые затем покрывались сухой коркой в сроки от 3 до 7 суток. Эпителизация эрозий происходила в большинстве случаев на 7-8 сутки.

Таким образом, в ОГ осложнения носили в основном местный характер и встречались в единичных случаях, тогда как в ГС-1 и ГС-2 осложнения зафиксированы у половины пациентов.

Значимость показателей осложнений при поочередном сравнении ОГ с ГС-1 и ГС-2 составила $p \leq 0,05$, то есть небольшой объем независимых выборок, изученных в исследовании, не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность. Этот факт говорит о том, что данные осложнения при лечении невозможно прогнозировать.

4.5 Резюме основных результатов исследования

Было обнаружено, что при выборе метода лечения СО ЧЛЮ необходимо учитывать гемодинамические характеристики (данные УЗИ) опухоли, так как монотерапия пропранололом может быть недостаточно эффективна, а комбинация приема пропранолола и склерозирования может стать лечением выбора для определенной группы детей. Применение авторского метода сокращает сроки выздоровления, снижает частоту осложнений и объем ятрогенной нагрузки, позволяет получить хорошие функциональные и эстетические результаты. Лечение с применением предложенного метода возможно проводить в амбулаторных условиях либо в условиях дневного стационара с учетом показаний и противопоказаний.

4.6 Ограничения исследования

В наше исследование была включена группа детей раннего возраста, что ограничивает распространение полученных результатов на все случаи СО ЧЛЮ у детей в других возрастных периодах. Поскольку лечение СО проводилось нами только в ЧЛЮ, использование авторского метода лечения в других анатомических областях требует дальнейшего исследования эффективности и безопасности

методики. Небольшой объем независимых выборок, изученных в исследовании, не позволяет уверенно перенести полученные результаты на генеральную совокупность всех пациентов с СО ЧЛЮ. Однако при соблюдении четких критериев включения, исключения и невключения, а также протокола ведения, нам видится перспективным применение авторского метода лечения в связи с его высокой эффективностью, малоинвазивностью, с сокращенными сроками реабилитации и минимальными побочными реакциями.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие стандарта оказания помощи детям с сосудистыми опухолями представляют собой актуальную проблему детской челюстно-лицевой хирургии [Рогинский В.В, Надточий А.Г., 2014; Enjolras O., 2010; Erbay A., 2010; Wassef M., 2015]. Локализация 50-80% сосудистых опухолей на лице и волосистой части головы в большой степени нарушает эстетическое состояние ребенка, делает данную проблему социально значимой [Enjolras O., 2010; Münden F., 2014; David H. Darrow, 2015].

В работе представлен анализ факторов риска развития сосудистых опухолей. При исследовании пренатального анамнеза установлено неблагоприятное течение беременности в 1 триместре в 75,5% случаев. Для коррекции этих состояний женщинам назначали препараты, улучшающие плацентарное кровоснабжение, с выраженным сосудистым компонентом, симпатомиметики. 90% женщин принимали гормональные препараты в течение 2–20 недель. В 67,6% случаев беременность протекала на фоне хронических соматических заболеваний. 25,3% женщин перенесли острую вирусную и бактериальную инфекцию. Под влиянием этих факторов происходит уменьшение транспортной способности эритроцитов (анемия), снижение трансплацентарного переноса кислорода (фетоплацентарная недостаточность), угнетение кровотока в плаценте (сахарный диабет), что приводит к развитию перинатальной гипоксии. Все женщины имели два или больше факторов риска, которые могли способствовать развитию сосудистых новообразований.

Тяжесть проявлений сосудистых опухолей была различна и находилась в зависимости от отягощающих беременность факторов и продолжительности их действия. При незначительном и непродолжительном патологическом влиянии наблюдались капиллярные или простые гемангиомы. Более тяжелые воздействия на плод привели к развитию кавернозных или смешанных форм.

Активизацию роста сосудистых опухолей 88% родители связывали с медико-профилактическими прививками, 55,6% – с массажем воротниковой зоны и головы, 91% – с физиолечением, 71,8% – с приемом сосудистых препаратов.

В лечении детей с сосудистыми опухолями применяется более 50 методов, среди которых склерозирующая терапия используется традиционно [Саулен Н.С., 2017; Окунев Н.А., 2018]. Недостатками данного метода являются: необходимость неоднократного применения (до 10 сеансов), его болезненность, риск инфицирования участков, подвергшихся обработке [Grover С., 2012, Степанов И.В., 2017]. Кроме того, образование грубых рубцов после лечения диктуют необходимость дополнительных методик – лазерной и криотерапии.

За последнее десятилетие используется системный метод – прием неселективного β -адреноблокатора – пропранолола [Поляев Ю.А., Катлукова Н.П., 2013; Drolet В., 2013; Glover M, 2016]. Механизм действия препарата основан на вазодилатации, ингибировании ангиогенеза и индукции апоптоза. Все это приводит к приостановке роста опухоли и сокращению ее размеров. Однако этот препарат имеет существенные побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия), что ограничивает его применение в детской практике, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела. Кроме того, достижение полного регресса сосудистого образования возможно при длительном приеме препарата [Топольницкий О.З., 2012; Leutt-Labreze С., 2016; Li L., 2019].

Поэтому поиск новых методик лечения, которые сочетали бы высокую эффективность, малую инвазивность, сокращение сроков реабилитации и минимальные побочные реакции остается актуальным

По результатам нашего клинического исследования группа детей раннего возраста с единичными и множественными СО ЧЛЮ, которые получали комбинированное лечение методом склерозирования и приемом пропранолола по авторской методике, продемонстрировала преимущества над традиционными методами лечения: достигнуто существенное ускорение регресса объема СО (в 2,5 раза) по сравнению с группой сравнения (монотерапия пропранололом), опухоль останавливалась в росте, происходило снижение интенсивности цвета и плотности

образований. Согласно данным УЗИ уменьшение диаметра питающих сосудов и скорости кровотока и их раннее достижение нулевого значения у участников основной группы, получивших комбинированное лечение, позволяет говорить о более выраженном эффекте авторского метода. Авторский метод клинически продемонстрировал сокращение сроков лечения в 2 раза, меньшую частоту и выраженность осложнений.

На основании данных, полученных в ходе исследования, подтверждена результативность специализированного амбулаторного приема на базе консультативно-диагностической поликлиники и зафиксирован авторский приоритет (патент на изобретение РФ № 2615284 получен 04.04.2017).

Общесоматические осложнения при использовании комбинированного метода наблюдались в 5,5 раз реже, чем при лечении пропранололом, а отдельные местные осложнения наблюдались в 2–5 раз реже, чем при склеротерапии.

У детей, получавших комбинированное лечение, в 100% случаев наступил полный регресс образования с замещением на соединительную ткань. При других методиках в 31,25% случаев детям потребовались дополнительные вмешательства – лазерная терапия и криодеструкция опухоли.

Для детей старше 2 месяцев с сосудистыми опухолями нами усовершенствован и апробирован алгоритм лечения. Новизной является систематизация показаний к выбору метода лечения, а также организация лечения детей с сосудистыми образованиями в амбулаторных условиях. Это позволило сократить количество инструментальных обследований, минимизировать побочные реакции за счет более медленного повышения дозы препарата - в течение 3-4 недель, находиться ребенку и матери в привычных условиях. Родители пациентов имеют возможность амбулаторного мониторинга ЭКГ, АД, глюкозы крови, связи с кардиологом по телефону, что повышает доступность консультации кардиолога в период подбора дозы препарата. Отсутствие стационарного этапа в подключении пропранолол-терапии повышает доступность и эффективность лечения детей с гемангиомами.

ВЫВОДЫ

1. При анализе внутриутробного развития детей выявлено, что наибольшее влияние на формирование сосудистых опухолей челюстно-лицевой области оказывали: неблагополучное течение беременности в 1 триместре (75,5% случаев), фетоплацентарная недостаточность (48,1%) и угроза прерывания беременности (51,5%). При этих состояниях в 90% случаев использовались гормональные и вазоактивные препараты.

2. Установлено, что быстрый рост сосудистых опухолей челюстно-лицевой области происходит в первые 6 месяцев (65%), поэтому позднее обращение детей приводит к более тяжелому течению заболевания – увеличению объема новообразования, расширению площади прорастания в смежные области, удлинению срока лечения и риску осложнений, что нарушает качество жизни ребенка.

3. Применение разработанного комбинированного метода лечения детей с сосудистыми опухолями в челюстно-лицевой области показало его более высокую эффективность в сравнении с традиционными методами: установлено уменьшение сроков лечения (6 месяцев), снижение риска осложнений. Эффективность предложенного авторского метода лечения СО ЧЛЮ в отдаленные сроки составила 100%.

4. Предложенный алгоритм наблюдения детей с сосудистыми опухолями в челюстно-лицевой области позволил организовать эффективную помощь в амбулаторных условиях, что привело к снижению ятрогенной нагрузки, повышению доступности специализированной помощи детям с данной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возникновении жалоб и клинических симптомов СО ЧЛЮ у детей на этапах первичной педиатрической помощи следует в кратчайшие сроки направить на консультацию и обследование к челюстно-лицевому хирургу.

2. Специалистам первичного звена – педиатрам, детским хирургам и стоматологам при наличии в анамнезе матери фетоплацентарной недостаточности, гипоксического состояния плода, угрозы прерывания беременности и приема гормональных и сосудистых препаратов необходимо включать ребенка в группу риска развития СО.

3. Для повышения эффективности лечения детей раннего возраста с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области рекомендуется использование предложенного алгоритма оказания помощи детям с данной патологией.

4. Для лечения детей раннего возраста с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области рекомендуется применение комбинированного метода консервативного лечения - сочетание приема пропранолола и склерозирования, который сокращает длительность лечения, обеспечивает стабильный положительный результат.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВПС	врожденный порок сердца
ГС-1	группа сравнения 1
ГС-2	группа сравнения 2
ДГКБ	Детская городская клиническая больница
ДС	дуплексное сканирование
ЕРК	extracellular signal-regulated kinases
КДП	консультативно-диагностическая поликлиника
КТ	компьютерная томография
КТА	компьютерная ангиография
ЛЖ	левый желудочек
МАРК	mitogen activated protein kinases
МРА	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЧ	нижняя челюсть
NO	оксид азота
ОАК	общий анализ крови
ОГ	основная группа
РНИМУ	Российский национальный исследовательский медицинский университет
СО	сосудистые образования
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ЧЛО	челюстно-лицевая область
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЦДК	цветное доплеровское картирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахмутова, Е. Е. Возможна ли достоверная диагностика однородно накапливающих гиперваскулярных образований печени одним из томографических методов (КТ, МРТ) / Е. Е. Бахмутова // Медицинская визуализация. – 2010 – № 3. – С. 50–58.
2. Башмакова, Н. М. Проблемы невынашивания беременности: многогранная роль прогестерона / Н. М. Башмакова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
3. Василевская, Е. А. Современные методы лечения инфантильных гемангиом / Е. А. Василевская, К. Л. Варданян, Э. М. Дзыбова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 15–19.
4. Вивчарук, В. П. Современные возможности в хирургическом лечении гемангиом у детей / В. П. Вивчарук, Ю. В. Пащенко // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 67, № 4. – С. 21–27.
5. Выключ, М. В. Ультразвуковая оценка эффективности лечения сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области у детей методом электрохимического лизиса / М. В. Выключ, А. А. Гришин, А. Э. Трофимов // Клиническая стоматология. – 2011 – Т. 22, № 3. – С. 11–12.
6. Гемангиомы у детей: патогенез, клиника, лечение с помощью низких температур и СВЧ-электромагнитного поля / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова [и др.] // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 2. – С. 265–284.
7. Гемангиомы: этиология и патогенез./ Д. В. Гуткин, З. В. Лагунова, Э. С. Панчешникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2004. – № 2. – С. 20–23.
8. Губайдуллина, Г. М. Региональная гемодинамика по результатам цветового дуплексного сканирования до и после криодеструкции кавернозной гемангиомы челюстно-лицевой области / Г. М. Губайдуллина, И. В. Верзакова, О. В. Верзакова // Здоровье и образование в 21 веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 45–49.

9. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей / Е. В. Кожевников, Н. В. Маркина, В. А. Кожевников [и др.] // Детская хирургия. – 2009. – № 6. – С. 31–34.
10. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гемангиом печени у детей / Ю. А. Поляев, Р. В. Гарбузов, А. А. Мыльников, А. Г. Нарбутов // Детская хирургия. – 2017. – № 21. – С. 77–81.
11. Дубенский, В. В. Этиология, патогенез и морфология ювенильных гемангиом / В. В. Дубенский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 4. – С. 8–12.
12. Евзиков, Г. Ю. Кавернозная гемангиома динамическое наблюдение или вмешательство? / Г. Ю. Евзиков, Ю. В. Крылов, В. А. Новиков // Неврологический журнал. – 1998 – № 4 – С. 25–27.
13. Инновационные технологии в лечении гемангиом у детей/ А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, А. И. Страшок [и др.] // Дитячий лікар. – 2013. – № 3. – С. 5–9.
14. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей / Ю. И. Кучеров, Ю. В. Жиркова, М. Г. Рехвиашвили [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 46–50.
15. Клиническая ангиология : руководство : в 2 т. Т. 2 / под ред. А. В. Покровского. – Москва : Медицина, 2004. – Гл. 9. – С. 495–512.
16. Коноплицкий, Д. В. Классификационный алгоритм лечения гемангиом наружной локализации у детей / Д. В. Коноплицкий // Молодой ученый. – 2015. – Т. 17, № 2-6. – С. 618–622.
17. Консервативная программа лечения детей с гемангиомами / Л. М. Миролюбов, А. Р. Нурмеева, И. Н. Нурмеев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 42–43.
18. Криодеструкция патологических образований / А. Ф. Бобрихина, А. Г. Гудков, Д. И. Цыганов, И. В. Доронин // Машиностроитель. – 2015. – № 1. – С. 39–45.

19. Метод лечения осложненных форм гемангиом области век и орбиты неселективным β -адреноблокатором пропранолол / Н. М. Хабибуллина, Г. З. Галеева [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 72–75.
20. Мультиспиральная КТ-ангиография в диагностике сосудистых аномалий головы и шеи у детей: применение метода 3D-реконструкции для дифференциальной диагностики / М. И. Пыков, Е. М. Сакович, Я. А. Галкина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2011. – № 2. – С. 51–56.
21. Нурмеев, И. Н. Динамика кожных симптомов инфантильных гемангиом у детей в процессе лечения / И. Н. Нурмеев, Р. М. Абдрахматов, Л. М. Миролюбов / Здоровье и образование в 21 веке. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 111–114.
22. Ошибки диагностики и лечения сосудистых аномалий / И. А. Абушкин, А. Г. Денис, И. С. Васильев [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 233–234.
23. Поляев, Ю. А. Многолетний опыт лечения инфантильных гемангиом у детей [Электронный ресурс] / Ю. А. Поляев, А. А. Мыльников, Р. В. Гарбузов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 102–109. – DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-102-109.
24. Попель, Г. А. Диагностика и хирургическое лечение ангиодисплазий / Г. А. Попель // Новости хирургии. – 2014 – Т. 22, № 5 – С. 601–610.
25. Программа консервативного лечения гемангиом у детей / И. Н. Нурмеев, Л. М. Миролюбов, А. Р. Нурмеева [и др.] // Детская хирургия. – 2014. – № 3. – С. 39–41.
26. Рогинский, В. В. Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей / В. В. Рогинский, А. Г. Надточий, А. С. Григорян // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 59–61.
27. Рогинский, В. В. Образования из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей – новый взгляд / В. В. Рогинский, А. Г. Надточий, А. С. Григорян // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 71–76.

28. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / под ред. проф. А. А. Кулакова, проф. Т. Г. Робустовой, проф. А. И. Неробеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 598–604.

29. Рыжевский, Д. В. Использование селективного фототермолиза со склерозированием для лечения врожденных и неонатальных сосудистых гиперплазий в области челюстно-лицевой области у детей // Д. В. Рыжевский, В. В. Трубин, Е. А. Дурново // Современные технологии в медицине. – 2014. – № 4. – С. 145–150.

30. Современные методы лечения инфантильных гемангиом у детей / Т. В. Москалева, Э. Л. Баркалова, К. В. Латышов, С. В. Веселый // Здоровье ребенка. – 2016. – Т. 70, № 2. – С. 158–162.

31. Современные технологии в диагностике и лечении гемангиом у детей / А. Р. Нурмеева, А. Л. Миролюбов, И. Н. Нурмеев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013 – № 7. – С. 356–359.

32. Способ лечения гемангиом кожных покровов с использованием силиконового покрытия : патент 2618457 Рос. Федерация : МПК А61К / Минаев С. В., Ивченко А. А., Анисимов И. Н. [и др.] ; опубл. 3.05.2017, Бюл. № 13.

33. Сравнительные результаты лечения гемангиом кожи методом криодеструкции и диатермокоагуляции / Т. Г. Котова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 3 – 168 с.

34. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями так называемыми детскими и врожденными гемангиомами в челюстно-лицевой области : обзор литературы и результаты собственных исследований / В. В. Рогинский, Э. А. Репина, Н. П. Котлукова [и др.] // Педиатрия. – 2013. – С. 84–90. – (Приложение к журналу Consilium medicum).

35. Терещенко, М. А. Этиология, патогенез, морфология и клиника инфантильных гемангиом / М. А. Терещенко // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – № 3. – С. 349–356.

36. Трапезникова, Т. В. Объективные методы отбора детей с инфантильными гемангиомами для лечения методом лазерного излучения и оценка

эффективности / Т. В. Трапезникова, Т. П. Писклакова, В. О. Губина // Вестник Российского института дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 191–208.

37. Ультразвуковое исследование в диагностике и выборе метода лечения младенческих гемангиом / И. А. Абушкин, О. А. Романова, А. Г. Денис, И. С. Васильев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4 – С. 12.

38. Чижевская, И. Д. Неинвазивный метод лечения врожденных гемангиом челюстнолицевой области у детей / И. Д. Чижевская // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 3. – С. 160–166.

39. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах / И. Н. Захарова, Н. П. Котлукова, В. В. Рогинский [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 32–37.

40. Шейко, Е. А. Гемангиомы у детей раннего возраста (обзор литературы)/ Е. А. Шейко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4-2. – С. 222–228.

41. Шептий, О. В. Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции./ О. В. Шептий, Л. С. Круглова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 178–183.

42. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors / P. Dickison [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – Vol. 28. – P. 663–669.

43. A prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental abnormalities / F. Münden, R. Butschek, Sh. Tom [et al.] // *BR J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 169, № 1. – P. 125–129.

44. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma./ C. Léauté-Labrèze, P. Hoeger, J. Mazereeuw-Hautier [et al.] // *N. Engl J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 735–46.

45. Allemann, B. I. Basics in dermatological laser applications / I. B. Allemann, D. J. Goldberg (eds) // *Curr Probl Dermatol.* – 2011. – Vol. 42. – P. 1–6.

46. Bajaj, Y. Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma / Y. Bajaj, K. Kapoor, S. Ife / *J. Laryngol. Otol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 1–4.
47. Blei, F. Genetic Aspects of Vascular Malformations [Electronic resource] / F. Blei // *Congenital Vascular Malformations: A Comprehensive Review of Current Management.* – 2017. – P. 23–30. – Doi: 10.1007/978-3-662-46709-1_4
48. Bologna, J. L. *Dermatology* / J. Bologna, J. V. Schaffer, L. Jean L Bologna. – Fourth Edition. – Elsevier, 2012. – Vol. 103. – P. 1691–1709.
49. Boon, L. M. Pathogenesis of vascular anomalies / L. M. Boon, F. Ballieux, M. Vikkula // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38. – P. 7–19.
50. Boscolo, E. Vasculogenesis in infantile hemangioma / E. Boscolo, J. Bischoff // *Angiogenesis.* – 2009. – Vol. 12. – P. 197–207.
51. Boye, E. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas / E. Boye, Y. Yu, G. Paranya // *Clin. Invest.* – 2001 – Vol. 107, № 6. – P. 745–752.
52. Brooks, M. For Propranolol in infantile Hemangioma, only ‘Provisional’/guidelines available [Electronic resource] / M. Brooks // *Medscape medical news.* – URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/776692>. (Дата обращения: 08.01. 2013).
53. Bruckner, A. L. Hemangiomas of infancy / A. L. Bruckner, I. J. Frieden // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 477–493.
54. Cao, Y. One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum VEGF Level Changes / Y. Cao, F. Wang, Q. Jia // *J. Lasers. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 75–81.
55. Cardiovascular and blood glucose parameters in infants during propranolol initiation for treatment of symptomatic infantile hemangiomas / K. B. Puttgen, B. Summerer, J. Schneider [et al.] // *Ann. Otol Rhinol Laryngol.* – 2013. – Vol. 122, № 9. – P. 550-554.

56. Caty, V. Clinical validation of semi-automated software for volumetric and dynamic contrast enhancement analysis of soft tissue venous malformations on magnetic resonance imaging examination / V. Caty // *Eur. Radiol.* – 2014 – Vol. 24, № 2 –P. 542–551.
57. Chen, T. S. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy / T. S. Chen, L. F. Eichenfield, S. Friedlander // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. 99–108.
58. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients / L. Zhang, X. Lin, W. Wand [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2005. – Vol. 116, № 1. – P. 200–204.
59. Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies [Electronic resource] / Bin Yang, Li Li, Li-xin Zhang [et al.] // *PhD Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 40. – P. 1717. – Doi: 10.1097/MD.0000000000001717
60. Complications after treatment of venous malformations of the head and neck with sodium tetradecylsulfate foam [Electronic resource] / G. Colletti, A. Deganello, A. Bardazzi [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2017. – Vol. 28: – P. e388–e392. – Doi: 10.1097 / SCS.00000000000003723.
61. Craig, L. M Vascular Skin Lesions in Children: A Review of Laser Surgical and Medical Treatments / L. M Craig, T. S. Alster // *Dermatologic Surgery.* 2013. – Vol. 39, № 8. – P. 1137–1146.
62. CT and MR imaging features of oral and maxillofacial hemangioma and vascular malformation / N. Kakimoto [et al.] // *European Journal of Radiology.* – 2005. – Vol. 55, № 1 – P. 108–112.
63. Dalmaz, G. Symptomatic Vertebral Hemangioma: Results of Radiotherapy / G. Dalmaz, A. F. Korcum // *Journal of Musculoskeletal Pain.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 318–325.
64. Dermatol hemangiomas in childhood / J. Hornova, D. Haviar, K. Fabricikova [et al.] // *Rozhl. chir.* – 2002 – Vol. 81. – P. 138–143.

65. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? / S. de Jong, T. Itinteang, A. H. J. Withers // *Archives of Dermatological Research*. – 2016. – Vol. 308. – P. 219–227.
66. Donnelly, L. F. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic / L. F. Donnelly, D. M. Adams, G. S. Bisset // *Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174, № 3. – P. 597–608.
67. Drolet, B. A. Classification of Vascular anomalies: an update / B. A. Drolet, J. E. Stainer // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2017. – Vol. 34. – P. 225–232.
68. Drolet, B. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? / B. Drolet, I. Frieden // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 1295–1299.
69. Drolet, B. F. Invitation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of consensus conference / B. F. Drolet, P. C. Frommelt, S. L. Chamlin // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – P. 128–40.
70. Early treatment of hemangiomas with lasers. A review / H. Al Buainian, H. Buainian, E. Verhaeghe, L. Dierckxsens // *Dermatology*. – 2003. – Vol. 206, № 4. – P. 370–373.
71. Effectiveness of sclerotherapy, surgery and laser therapy in patients with venous malformations: a systematic review / C. J. Van der Vleuten, A. Kater, M. H. Wijnen [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 977–989.
72. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors / M. Peichev, A. J. Naiyer, D. Pereira [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 952–958.
73. Facial nerve hemangioma in the middle ear [Electronic resource] / L. E. M. Costa, R. F. Castro, F. M. M Costa, M. A. O. Santos // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2018. – Vol. 16, № (4). – P. 4509. – Doi: 10.31744 / einstein_journal / 2018RC4509
74. Flors, L. Soft-tissue vascular malformations and tumors. Part 1: classification, role of imaging and high-flow Lesions [Article@Malformaciones vasculares y tumores de partes blandas. Part 1: clasificación, papel de las pruebas imagen y lesiones de alto flujo] [Electronic resource] / L. Flors, A. W. Park, P. T. Norton, K. [et

al.] // C. Leiva-Salinas Radiologia. – 2019. – Vol. 61, № 1. – P. 4–15. – Doi: 10.1016/j.rx.2017.11.006

75. Fodor, L. IPL Treatment for Vascular Lesions. / L. Fodor, Y. Ullmann, M. Elman // Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light. – 2010. – P. 90–107.

76. Futang practice of pesiatrics / X. W. Jiang [et al.]. – 8th ed. – Beijing: People's Medical Publishing House. – 2015. – 381 p.

77. George, A. Update on the classification of hemangioma / A. George, V. Mani, A. Noufal // J. Oral Maxillofac Pathol. – 2014. – Vol. 18. – P. 117–120.

78. Gurgacz, S. Percutaneous sclerotherapy of vascular malformations: a systematic review [Electronic resource] / S. Gurgacz, L. Zamora, A. Scott // Ann Vask Surg. – 2014. – Vol. 28. – P. 1335–1349. – Doi: 10.1016 / j.avsg.2014.01.

79. Hassanein, A H. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature /A. H. Hassanein, J. B. Mulliken // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2011. – Vol. 127. – P. 347–351.

80. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling / C. G. Bauland, J. M. Smit, L. R. Bartelink [et at.] // Prenat Diagn. – 2010. – Vol. 30. – P. 913–917.

81. Hemangiomas in infancy and childhood. Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery end German Societi for Pediatric Medicine / R. Grantzow, P. Schmitttneber, H. Cremer [et al.] // J. Dtsch Dermatol. Ges. – 2008. – Vol. 6. – P. 324–329.

82. Henderson, D. Infantile Hemangiomas:Daily timolol maleate Slows Growth[Electronic resource] / D. Henderson // Medscape Medical News [serial online]. 06. 05. 2013. – URL: [http:// www.medscape.com / viewarticle](http://www.medscape.com/viewarticle) (дата обращения: 15.02.2013.).

83. Holmes, W. J. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. / W. J. Holmes, A. Mishra, C. Gorst // J. Plast Reconstr Aesthet Surg. – 2011. – Vol. 64, № 4 – P. 445–51.

84. Hoornweg, M. J. The Prevalence and risk factors for the development of infantile hemangiomas: case study control among the Dutch population / M. J. Hoornweg, M. J. Smeulders, D. T. Ubbink // *Pediatr Perinat Epidemiol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 156–62.
85. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma / K. E. Holland, I. J. Frieden, P. C. Frommelt [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2010. – Vol. 146, № 7. – P. 775–778.
86. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma / E. L. Chang [et al.] // *Lymphat. Res. Biol.* – 2007. – № 5. – P. 237–243.
87. Inconsistency in classifying vascular anomalies: What's in a name? [Electronic resource] / K. S. Pahl, K. Kim, C. Sams [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2018. – Vol. 65, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.26836>.
88. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight [Electronic resource] / K. R. Anderson, J. J. Schoch, C M.Lohse [et al.] // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 74. P. 120–126. – Doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.024
89. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma / E. Castrén, P. Salminen, M. Vikkula, A. Pitkäranta [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. 138.
90. Interdisciplinary concept for classification and treatment of vascular anomalies in the head and neck / U. Ernemann [et al.] // *Mund. Kiefer. Gesichtschir.* – 2002. – Vol. 6, № 6. – P. 402–409.
91. Itinteang T. Pharmacologic Therapies for Infantile Hemangioma: Is There a Rational Basis / T. Itinteang, A. H. J. Withers, P. Leadbitter, D. J. Day, S Thong Tan // *Plast.andReconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 499–507.
92. Jacob, R. Duplex ultrasonography - controlled Nd:Yag laser therapy of vascular malformations / R. Jacob, T. Frommeid, J. Maurer, W. Mann // *Ultraschall. Med.* – 1999. – Vol. 20, № 5. – P. 191–196.
93. Jarrett, D. Y. Imaging of vascular anomalies / D. Y. Jarrett, M. Ali, G. Chaudry // *Dermatol. Clin.* – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 251–66.

94. Keller, R. G. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas / R. G. Keller, K. G. Patel // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 373–392.
95. Landthaler, M. Laser therapy of vascular lesions / M. Landthaler, U. Hohenleutner // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2006. – Vol. 22. – P. 324–332.
96. Langley, A. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas / A. Langley, E. Pope // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 13–23.
97. Lasers for cutaneous congenital vascular lesions: a comprehensive overview and update / K. França, A. Chacon, J. Ledon, J. Savas // *Lasers in Medical Science.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1197–1204.
98. Lee, K. C. Update on infantile hemangiomas / K. C Lee, L. Bercovitch // *Semin Perinatol.* – 2013. – Vol. 37. – P. 49–58.
99. Li, L. Use of propranolol on a nasal hemangioma in an extremely low birthweight premature infant / L. Li, L Ma // *J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1101–1102.
100. Management of infantile hemangiomas: current trends [Electronic resource] / R. Ritterm, G. Sethuraman, V. K. Yenamandra, V Gupta // *J. Cutan Aesthet Surg.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 75–85. – Doi: 10.4103/0974-2077.138324.
101. Mattila, K. A. An interdisciplinary specialist team leads to improved diagnostics and treatment for paediatric patients with vascular anomalies / K. A. Mattila, K. Kervinen, T. Kalajoki-Helmiö [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, № 11. – P. 1109–1116.
102. Mawn, L. A. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids / L. A. Mawn // *Am. Orthopt. J.* – 2013. – Vol. 63. – P. 6–13.
103. Mesenchymal stem cells and adi pogenesis in hemangioma involution / Y. Yu, J. Fuhr, E. Boye [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1605–1612.
104. Michael, D. Lasers for treatment of vascular lesions / D. Michael, S. Kilmer // *In: Lasers in dermatology and medicine.* – 2012. – P. 33–44.

105. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis / C. R. Ozawa, A. Branfi, N. L. Glazer [et al.] // *J. of Cl. Inv.* – 2013. – Vol. 8. – P. 516–526.
106. Miller, D. D. Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification / D. D. Miller, A. Gupta // *Semin Cutan Med Surg.* – 2016. – Vol. 35. – P. 137–146.
107. Mulliken, J. B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J. B. Mulliken, J. Glowacki // *Plast Reconstr Surg.* – 1982. – Vol. 69. – P. 412–422.
108. Nguyen, H. L. Genetics of vascular malformations / H. L. Nguyen, L. M. Boon, M. Vikkula // *Semin Pediatr Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 221–226.
109. No Increased Risks Associated with Propranolol Treatment for Infantile Hemangioma in Preterm Infants were Identified at 3 Years of Age / L. Li [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology.* – 2019. – Vol. 1. – P. 1–5.
110. Odeyinde, S. O. Sclerotherapy for vascular malformations: complications and a review of techniques to avoid them [Electronic resource] / S. O. Odeyinde, L. Kangesu, M. Badran // *J. Plast. Reconstr Aesthet Surg.* – 2013. – Vol. 66, № 2. – P: 215–223. – Doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.002.
111. Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas / L. Liu, S. Kakiuchi-kiyota, L. L. Arnold [et al.] // *Human Pathology.* – 2013. – Vol. 44. – P. 2302–2311.
112. Peripheral vascular anomalies, malformations, and vascular tumors / F. Blei, M. A. Creager, J. A. Beckman, J. Loscalzo // *Vascular Medicine A Companion to Braunwald's Heart Disease.* – Philadelphia : Elsevier, 2013. – № 4. – P. 49–56.
113. Phung, T. L. Pathogenesis of infantile hemangioma / T. L. Phung, M. Hochman // *Facial Plast Surg.* – 2012. – Vol. 28. – P. 554–562.
114. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations / V. Colonna, I. Resta [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 208–209.

115. Poetke, M. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas / M. Poetke, C. Philipp, H. P. Berlien // *Arch. Dermatol.* – 2000. – Vol. 136, №5. – P. 628–632.
116. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions / D. J. Hermans, C. G. Bauland, J. Zweegers [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 837–843.
117. Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development / A. Moyakine [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 341–342.
118. Propranolol used in treatment of infantile hemangioma / K. K. Guldbakke [et al.] // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2010. – Vol. 130, № 18. – P. 1822–1824. – 2008. – Vol. 358(24). – P. 2649–2651.
119. Prospectivestudy of infantile hemangiomas demographic, prenatal and prenatal characteristics / A. N. Haggstom, B. A. Drolet, E. Baselga [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 150. – P. 291–294.
120. Review of Contemporary Options for Medical Management of Hemangiomas, Other Vascular Tumors, and Vascular Malformations [Electronic resource] / J. Blatt, S. M. Castellino, T. W. McLean, C. N. Burhard // *Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 139. – P. 327–333. – Doi: 10.1016 / j
121. Revised classification of vascular lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiographic-Pathologic update / A. C. Merrow, A. Gupta, M. N. Patel, D. M. Adams // *Radiographics.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1494–516.
122. Ritterm, R. Pathogenesis of infantile hemangioma:new molecular and cellular insights / R. A. Butschek, M. Friedlander, S. F. Friedlander // *Expert Rew. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1–19.
123. Role of propranolol in hemangiomas / V. Gajbhiye [et al.] // *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 173–174.
124. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review / C. Léauté-Labrèze, O. Boccara, C. Degrugillier-Chopinnet [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138. – P. e20160353.

125. Sclerotherapy for intramuscular malformations of vascular development: the experience of a single center [Electronic resource] / F. Scorletti, M. N. Patel, A. M. Hammill, K. W. Ricci // *J. Pediatr Surg.* – 2018. – Vol. 53. – P. 1056–1059. – Doi: 10.1016/j.
126. Sclerotherapy for the treatment of childhood hemangiomas [Electronic resource] / C. Grover, A. Khurana, S. N. Bhattacharya, J. Cutan // *Aesthet. Surg.* – 2012. – Vol. 5. – P. 201–203. – Doi: 10.4103/0974-2077.101383.
127. Sclerotherapy for weak vascular malformations of the head and neck: a systematic review of sclerosing agents. [Electronic resource] / S. E. Horbach, M. M. Lokhorst, P. Saeed [et al.] // *J. Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 295–304. – Doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.045.
128. Sclerotherapy of Intraoral Superficial Hemangioma [Electronic resource] / R. Ademi-Abdyli [et al.] // Published online. – 2016. – Nov 23. – [https://www.hindawi.com/journals/crid/2016/4320102/doi: 10.1155/2016/4320102](https://www.hindawi.com/journals/crid/2016/4320102/doi:10.1155/2016/4320102).
129. Serum concentrations of VEGF and bFGF in the course of propranolol therapy of infantile hemangioma in children: Are we closer to understand the mechanism of action of propranolol on hemangiomas? / L. Babiak-Choroszczak, K. Giżewska-Kacprzak, E. Gawrych [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental // Adv Clin Exp Med.* – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 703–710.
130. Short-term curative effect and safety of propranolol combined with laser in the treatment of infantile hemangiomas [Electronic resource] / X. Sun, X. Liu, N. Lu [et al.] // *Oncol Lett.* – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 6561–6565. – Doi: 10.3892/ol.2018.9493
131. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma / J. W. Walter, P. E. North, M. Waner [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2002 – Vol. 33. – P. 295–303.
132. Spiteri Cornish, K. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma – a systematic review / K. Spiteri Cornish, A. R. Reddy // *Eye (Lond).* – 2011. – Vol. 25, № 10. – P. 1277–1283.

133. Srinivas, C. R. Lasers for vascular lesions: Standard guidelines of care / C. R. Srinivas, M. Kumaresan // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2011. – Vol. 77 – P. 349–368.
134. Stay in NICU and infantile haemangioma development / A. Gey, K. Ezzidine, A. Diallo [et al.] // *EADV.* – 2015. – Vol. 29. – P. 566–573.
135. Successful treatment of orbital hemangioma with propranolol in a 5-year-old girl / M. Aletaha [et al.] // *Orbit.* – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 18–20.
136. Suh, K. Y. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series / K. Y. Suh, I. J. Frieden // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 971–976.
137. Support for the hypoxia theory in the pathogenesis of infantile haemangioma / S. R. Janmohamed, T. Brinkhuizen, J. C. den Hollander [et al.] // *Clin. Exp Dermatol.* – 2015. – Vol. 40. – P. 431–437.
138. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma / M. Jinnin, D. Medici, L. Park [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1236–1246.
139. Tay, Y. Treatment of infantile haemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population / Y. Tay, S. Tan // *Lasers Surg Med.* – 2012. – Vol. 44. – P. 93–96.
140. Thawait, S. K. MR imaging characteristics of soft tissue vascular anomalies in children / S. K. Thawait // *Eur. J. Pediatr.* – 2013 –Vol. 172 – P. 591–600.
141. The first trimester human placenta is a site for terminal maturation of primitive erythroid cells / B. Van Handel, S. Prashad, N. Hassanzadeh-Kiabi [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 3321–3330.
142. The value of various methods of ultrasound elastography in patients with venous malformations before and after sclerotherapy [Electronic resource] / V. I. Teusch, A. P. Piehler, W. Uller [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2017. – Vol. 66. – P. 347–355. – Doi: 10.3233 / CH-179106

143. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group [Electronic resource] / P. H Hoeger, J. I. Harper, E. Baselga [et al.] // *Eur J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 174, № 7. – P. 855–865. – Doi: 10.1007 / s00431-015-2570-0.
144. Treatment of infantile hemangioma with optimal pulse technology / D. N. Li, M. H. Gold, Z. S. Sun [et al.] // *J. Cosmet Laser Ther.* – 2010 – Vol. 12, № 3. – P. 145–150.
145. Trelles, M. A preliminary report on the LINLINE multiple wavelength laser platform [Electronic resource] / M. Trelles // *Instituto Medic. Vilafortuny, Cambrils, Tarragona.* – 2012. – E-43850. – URL: <http://www.laser-spain.com/>
146. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon / Y. E. Chiu [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 59. – P. 934–938.
147. Vascular anomalies: classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136. № 1. – P. 203–214.
148. Vilanova, J. C. MR and MR angiography characterization of soft tissue vascular malformations / J. C. Vilanova, J. Barcelo, M. Villalon // *Current problems in diagnostic radiology.* – 2004 – Vol. 33, № 4. – P. 161–170.
149. Virchow, R. Angiome / R. Virchow // *Die Krankhaften Geschwulste.* – 1863. – Vol. 3. – P. 306–425
150. Wedgeworth, E. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European propranolol in the treatment of complicated haemangiomas (PITCH) Taskforce survey // E. Wedgeworth, M. Glover, A. D. Irvine [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 174. – P. 594–601.
151. Zhu, Y. Effects of propranolol and iso proterenol on infantile hemangioma endothelial cells in vitro / Y. Zhu, A. Tuerxun, Y. Hui // *Exp Ther Med.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 647–651.
152. Zvulunov, A. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study / A. Zvulunov, C. McCuaig, I. J. Frieden // *Pediatr Dermatol.* – 2011. – Vol. 28. – P. 94–98.