

УДК 616.716.8-053.2

ПЕДИАТРАМ О ВРОЖДЕННЫХ ГЕАНГИОМАХ И ЛИМФАНГИОМАХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

Л.В.Харьков, В.Г. Майданник, Л.Н. Яковенко, Н.В.Киселёва
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

To pediatricians about congenital hemangioma and lymphangioma of the maxillofacial region in children

Kharkov L.V., Maydannik V.G., Yakovenko L.N., Kiseleva N.V.
A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev

The article covers a broad question of benignant tumors and tumor-like diseases of maxillofacial region in children - congenital hemangioma and lymphangioma. The authors lead data on epidemiology, risk factors, pathogenesis and pathomorphology of these structures, as well as illuminate the sequence of actions of pediatrician as coordinator on prehospital level and tactics of surgeons concerning the children with congenital hemangioma and lymphangioma.

Keywords: hemangioma, lymphangioma, children

Педиатрам о врожденных гемангиомах и лимфангиомах челюстно-лицевой области у детей
Харьков Л.В., Майданник В.Г., Яковенко Л.Н., Киселёва Н.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Статья охватывает обширный вопрос доброкачественных опухолей и опухолевидных заболеваний челюстно-лицевой области у детей – врожденные гемангиомы и лимфангиомы. Авторы статьи приводят эпидемиологические данные, факторы риска развития, патогенез и патоморфологию данных образований, а также освещают алгоритм действий педиатра как координатора на догоспитальном этапе и тактику ведения детей с врожденными гемангиомами и лимфангиомами хирургами.

Ключевые слова: гемангиома, лимфангиома, дети

Адрес для корреспонденции:

Харьков Леонид Викторович – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; г. Киев, ул. Подвысоцкого 46, Детская клиническая больница №7; тел. : (+380) 44 285 17 18; факс: (+380) 44 284 22 06; (+380) 44 284 22 07; E-mail: HLV7@yandex.ru

Из доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований, составляющих 20% в структуре заболеваний челюстно-лицевой области, наибольшие трудности в ведении больного педиатром отмечаются при гемангиомах и лимфангиомах [2].

Статистические данные последних лет свидетельствуют о значительной распространённости сосудистых новообразований вообще: от 1:100 до 1:1200 новорожденных и в челюстно-лицевой области и шеи в частности – 68-74% [5]. По данным Украинского центра по оказанию помощи детям с врождёнными и приобретёнными заболеваниями челюстно-лицевой области гемангиомы тканей лица составили 65%.

Клинические и патогистологические исследования, проведённые в «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ под руководством проф. Рогинского В.В., проф. Надточий А.Г., проф. Григорян А.С., позволили определить факторы риска развития гемангиом в челюстно-лицевой области:

- плацентарная недостаточность (предлежание плаценты, отслойка плаценты, плацентит);
- угрозы выкидыша и медикаментозное сохранение беременности;
- многоплодная беременность;
- обвитие пуповины;
- преэклампсия;
- внутриполостные инвазивные диагностические вмешательства (амниоцентез, биопсия трофобласта);
- анемия во время беременности;
- возраст матери (более 35 лет).

Все эти факторы объединяет общие нарушения гемодинамики в материнской и/или в плодной части плаценты, ведущей, как правило, к гипоксии плода. Тканевая гипоксия, в свою очередь, является пусковым механизмом пролиферации капиллярной сети тканей. Возникший круг патофизиологических процессов способствует развитию гемангиоматозной ткани [2].

В основе развития лимфангиом лежат нарушения морфогенеза лимфатической системы. Большинство лимфангиом возникают спорадически. Макрокистозные формы лимфангиом вероятно отражают развитие аномалий крупных региональных лимфатических стволов. Микрокистозные формы являются скорее всего отражением первичных нарушений в развитии лимфатической системы в связи с ранней эмбриональной соматической мутацией или многофакторных генетических последствий изменений клеток [8,13,15,16]. Некоторые лимфатические аномалии интерпретируются как первичные или приобретённые нарушения дренажной функции лимфатических сосудов и классифицируются как первичная лимфедема. Вторичная лимфедема, как правило, вызвана обструкцией или разрушением лимфатических сосудов в результате травмы, операции, роста опухоли, воспаления.

Поставить диагноз поверхностной гемангиомы не вызывает трудности ни у челюстно-лицевого хирурга, ни у педиатров. Достаточно определить симптом «наполнения-запустевания». Выбор тактики лечения и ведения больного с гемангиомой зависит от интенсивности роста, распространённости, локализации, наличия нарушений функций – сосания, глотания, дыхания, речи.

Интенсивность роста гемангиомы является одним из основополагающих симптомов, определяющим в дальнейшем весь комплекс лечебных действий как челюстно-лицевого хирурга, так и педиатра. При незначительном (с ростом ребёнка) увеличении гемангиомы мягких тканей лица и наличии в анамнезе появления бледных участков, либо участков некроза на поверхности опухоли, возможно наблюдение за ребёнком в динамике. Но такое наблюдение должен осуществлять челюстно-лицевой хирург, знающий особенности тканей челюстно-лицевой области и роста лица. Задача педиатра в таких ситуациях при первичном обращении к нему родителей ребёнка направить к челюстно-лицевому хирургу.

Особенностями роста гемангиом мягких тканей челюстно-лицевой области у детей до 1 года является их высокая интенсивность, которая встречается в 26% случаев. Родители таких детей отмечают увеличение размеров новообразования в несколько раз в течение 1 недели. При первичном обращении к педиатру в половине случаев врач берёт на себя ответственность, рекомендуя наблюдение в течение 1-2 мес., а то и до года. Мотивируя свои действия тем, что гемангиомы до года могут инволютировать. Это относится в первую очередь к капиллярным гемангиомам и, как правило, не быстро растущим. Поэтому интенсивность роста гемангиом есть прямым показанием срочного направления ребёнка к челюстно-лицевому хирургу (рис.1, рис.2).

Главной задачей, которую решает на этом этапе хирург, является остановка роста гемангиомы. На сегодня существует 2 основных принципа, влияющих на интенсивность роста – медикаментозное воздействие (гормональная терапия, противовирусная, неселективные β -адреноблокаторы), второй – воздействие на гемангиому хирургически, использование склерозирующей терапии, диатермокоагуляции, лазеротерапии и т.д. Поэтапное удаление или склерозирование гемангиомы показано при локализации опухоли в 1-2 анатомических областях. В последнее время при обширных гемангиомах используют ангиографию для выявления источников питания гемангиом, проведения обтурации главных приводящих сосудов. Так как ангиография является относительно сложной в техническом исполнении, особенно у детей до 5 лет, её применение оправдано при смешанных формах гемангиомы. В дальнейшем определяет проведение рентген-эндоваскулярной окклюзии приводящих сосудов. Это даёт возможность хирургу на 2-3 сутки провести удаление «обескровленной» опухоли.

ли, чем снижается риск возникновения профузного кровотечения, уменьшается время проведения самой операции, облегчается послеоперационное течение и ведение больного (рис. 3, рис.4, рис 5).

У 40% детей гемангиомы тканей челюстно-лицевой области занимают 2-3 и более анатомические области или половину лица и при этом быстро растут. Это приводит к нарушению функции дыхания, сосания, глотания. В таких случаях наиболее эффективной является медикаментозная терапия. Проведение её имеет наибольшие положительные результаты в раннем возрасте (с 2-3 до 12 мес.). Это объясняется тем, что в гемангиомах на ранних стадиях их роста отмечается увеличение пролиферации эндотелиальных клеток. Кроме того, факторы роста, которые являются промежуточными в комплексе этапов ангиогенеза, а именно фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор гипоксии (HIF1), также более выражены в пролиферирующих гемангиомах[17,21]. Поэтому они более чувствительны к гормональной, противовирусной терапии и неселективным β -адреноблокаторам.

Глюкокортикоиды, используемые при лечении гемангиом, подавляют секрецию фактора роста эндотелия сосудов VEGF-индуцируемого ангиогенез и блокируют интерлейкин-6 (ИЛ-6) – посредника в образовании новых сосудов, тем самым подавляют васкулогенный потенциал гемангиомы [9].

Эффективность интерферона в лечении гемангиом обусловлена его антиангиогенной активностью и индукцией апоптоза эндотелиальных клеток[11,18].

Терапевтическое действие пропранолола из группы неселективных β -адреноблокаторов отнесено к его угнетающему эффекту на процесс ангиогенеза [14]. Пропранолол ингибирует активацию ангиогенных факторов и индуктивную пролиферацию клеток эндотелия, т.е. блокирует возможность протеинкиназной системы клеток стимулировать митотическую активность, также индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов [19]. Эти свойства медикаментозных средств позволяют использовать их для блокирования роста гемангиомы (рис. 6, рис.7).

На сегодня отдалённость наблюдений за детьми с гемангиомами, получившими гормональную и противовирусную терапию, колеблется в пределах 3-5 лет и нет данных о более поздних реакциях организма. Поэтому медикаментозное лечение следует проводить под контролем и совместно с педиатром, неврологом, кардиологом, поскольку при системном лечении могут возникать побочные эффекты. При применении гормональной терапии побочными эффектами лечения являются временная недостаточность коры надпочечников, задержка роста, снижение иммунитета, появление вторичных признаков катаракты, повышение АД, патология ЖКТ, отёк Квинке [3,6,20]. В связи с этим

обязательным является контроль - АД, кортизола, АКТГ - до, во время и после лечения.

Применение интерферона-альфа может привести к спастической диплегии, что отмечено в 5-30% случаев [7,10,12]. Могут наблюдаться и другие обратимые побочные эффекты как лихорадка в начале лечения, анемия, нейтропения, повышения почечных трансаминаз. К побочным эффектам пропранолола относятся синусовая брадикардия, АВ блокада, аритмии, снижение АД, бронхоспазм, гипогликемия, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза). Поэтому контроль ЧСС следует проводить каждый день, АД - каждую неделю, ЭКГ каждый месяц, холтеровский мониторинг - при увеличении дозировки препарата. Перечисленные выше побочные эффекты требуют повышенного внимания педиатров во время лечения основного заболевания.

Обязательно включаются в мониторинг детей с гемангиомами лица лабораторные обследования: общий анализ крови, мочи, биохимия крови, глюкоза крови, электролиты крови, коагулограмма. Независимо от формы, локализации, размеров и возраста ребёнка, проводится доплерография - как для диагностики, так и для контроля лечения, при обширных гемангиомах – МРТ, КТ с контрастом.

В челюстно-лицевой области лимфангиомы развиваются в 20% случаев. Излюбленной локализацией лимфангиом является дно полости рта, околоушно-жевательная область, язык. Клинически они проявляют себя деформацией мягких тканей, обычно мягко-эластической консистенции с бугристой поверхностью. Кожные покровы над лимфангиомой не изменены (рис. 8).

Патогномичными для них являются обострения (увеличение роста) лимфангиом после вирусных и простудных заболеваний. Новообразование при этом увеличивается в размерах, становится горячим на ощупь. После излечения простудного заболевания лимфангиома снова приобретает прежние размеры. В зависимости от локализации, чаще язык и дно полости рта, может приводить к нарушению функции дыхания, сосания, глотания. Лечение лимфангиом, как правило, хирургическое: поэтапное удаление, кисто- и кистэктомия, склерозирование (при кистозных формах) (рис. 9).

Соматическая подготовка ребёнка с сосудистыми врождёнными новообразованиями к операции и послеоперационное ведение их.

Подготовка ребёнка с сосудистыми врождёнными новообразованиями к операции проводится совместно с педиатром и анестезиологом и начинается с оценки биохимических показателей крови. Особое внимание уделяется детям с кровоточащими и изъязвлёнными гемангиомами, у которых выявляется снижение цифр гемоглобина до 70 г/л и эритроцитов до $2,5-3,0 \times 10^{12}/л$ (рис.10). Постгеморрагическая анемия характерна для

детей, которые перенесли удаление гемангиом хирургическим путём. В связи с этим важным является своевременное и эффективное проведение противоанемической терапии [1].

У детей с лимфангиомами отмечается усиление внутрисосудистого тромбообразования, которое сочетается со снижением уровня антитромбина III до 30% (N – 80-120). Это в свою очередь вызывает необходимость проведения контроля системы гемостаза и коррекции её в послеоперационный период, что свидетельствует об усилении процессов свёртывания крови и тромбообразования. Кроме того, при первичных лимфангиомах снижается количество глобулинов и серомукоидов, что вызвано поражением лимфатической системы, принимающей участие в иммунных процессах [4]. Определение этих диагностических показателей нарушения белкового обмена и восполнение белкового компонента позволит оптимизировать дооперационную подготовку и послеоперационное ведение ребёнка с лимфангиомой.

Подготовка к операции детей с сосудистыми образованиями лица до 3 лет предусматривает проведение УЗИ тимуса или рентгенографии грудной клетки с целью выявления увеличения вилочковой железы, т.к. тимомегалия является одной из причин СВС-синдрома.

Тимомегалия (гиперплазия тимуса, персистирующая вилочковая железа) характеризуется увеличением массы паренхимы выше возрастной нормы, но с сохранением гистоархитектоники органа. К 2-3 мес тимус не должен выступать из-за тени сосудистого пучка, если выступает на 1/4 - это расценивается как отклонение от нормы. Клинические симптомы тимомегалии, указывающие на органическое поражение железы (тимомегалия с тимической недостаточностью (гипотимоз) являются следующими:

- синдром сдавливания жизненно важных органов (трахеи, блуждающего нерва, верхней полой вены);
- лимфопролиферативный синдром (гиперплазия лимфоузлов);
- эндокринно-обменный синдром (избыточная масса, низкое АД, костные рахитические изменения, увеличение печени);
- иммунологические нарушения (аллергические реакции, субфебрилитет, диспепсические расстройства).

УЗИ тимуса проводится у ребёнка до 1 года. В норме до 1 года тимус колеблется в пределах объёма 20 см³. Различают физиологическую, врождённую и приобретённую тимомегалию. При физиологической тимомегалии масса тимуса увеличена не более чем на 50% от возрастной нормы за счёт пролиферации Т-лимфоцитов, врождённой – на 108%, а приобретённой – на 19%.

Рентгенография органов грудной клетки выполняется детям после 1 года в прямой, а в сомнительных случаях и в боковой проекциях. В норме тимус определяется у 1/4 половины грудной клетки (на уровне II ребра). Степень

увеличения железы определяют по площади тени тимуса, занимающую грудную клетку: 1/4 грудной клетки – I степень; 2/4 грудной клетки – II степень; более 3/4 грудной клетки – III степень.

При установлении диагноза тимомегалии дети до 3-х лет проходят преднизолоновую подготовку. В клинике Украинского центра по оказанию помощи детям с врождёнными и приобретёнными заболеваниями челюстно-лицевой области совместно с педиатром применяется следующая схема: за 3-е суток до операции, 3 раза в день, из расчёта 1 мг/кг (суточная доза). После операции: 1-й день – 3 раза в день, 2-й день – 2 раза, 3-й день – 1 раз.

Такая лечебная тактика позволяет избежать надпочечниковой недостаточности, которая в ряде случаев может привести к смерти, в связи с развитием тяжёлого расстройства гемодинамики.

Проведение специфической иммунопрофилактики у детей с гемангиомами и лимфангиомами лица, особенно активно растущих, вопрос, который в кругах педиатров мало обсуждается и остаётся открытым. Главный постулат эффективности и безопасности прививок основывается на качестве вакцин и индивидуальных особенностях организма. Правильная оценка состояния здоровья ребёнка с сосудистыми новообразованиями – залог успешной и безопасной иммунизации.

В мировой литературе, да и в нашей практике, отмечались поствакцинальные осложнения в виде прогрессирования роста гемангиом. Поэтому иммунизацию таких детей следует отложить до 1 года, особенно при активном росте гемангиом. Стандартом подготовки к профилактическим прививкам ребёнка с отягощённым соматическим статусом является определение: гемограммы, протеинограммы, иммунограммы (иммуноглобулины, Т-, В-лимфоциты), тест на наличие С-реактивного протеина (СРП), реакция иммунолейкоцитолитиза (РИЛ), с вакцинальными аллергенами *in vitro*, УЗИ паренхиматозных органов (по показаниям).

Этот комплекс исследований для решения вопроса иммунизации детей необходим при условии инволютивного роста опухоли, а также после положительного результата медикаментозного либо хирургического лечения. При нарушении Т-клеточного звена иммунитета рекомендуется применение препаратов тимического ряда во время и после проведения иммунизации. Данные протеинограммы, особенно у больных с лимфангиомами, отражают нарушение соотношения белковых фракций и альбуминоглобулинового коэффициента, что определяет сроки проведения профилактических прививок. При определении гипо- или дисиммуноглобулинемии (в 2-3 раза по сравнению с нормой) профилактические прививки отменяются.

Выводы. Дети с гемангиомами и лимфангиомами лица относятся к группе риска с точки зрения сомати-

ческого статуса. Педиатр при первичном обращении больного с сосудистыми образованиями челюстно-лицевой области является координатором на догоспитальном этапе обследования ребёнка. Ведение таких больных до и после хирургического вмешательства, контроль медикаментозного лечения осуществляют совместно педиатр - челюстно-лицевой хирург.

Действия педиатра при ведении ребёнка с сосудистыми новообразованиями челюстно-лицевой области зависят от интенсивности роста и распространённости опухоли.

При интенсивно растущем новообразовании:

- срочное направление к челюстно-лицевому хирургу, исходя из того, что растущая гемангиома или лимфангиома требует незамедлительного лечения;
- выявление исходного соматического состояния ребёнка и его коррекция (наличие анемии, тимомегалии, нарушение белкового обмена, отмена профилактических прививок);
- контроль соматического состояния ребёнка до, во время и после медикаментозного лечения

(контроль ЧСС, АД, ЭКГ при применении пропранолола; контроль АД, кортизола, АКТГ, глюкозы крови, электролитов крови при гормональной терапии; контроль лейкограммы, гемоглобина при противовирусной терапии);

- контроль соматического состояния ребёнка после хирургического или склерозирующего лечения (предупреждение постгеморрагической анемии, гиповолемической, гипертермической реакций);
- решение вопроса о проведении профилактических прививок ребёнку с гемангиомой и лимфангиомой согласовываются с челюстно-лицевым хирургом, при этом учитывается интенсивность роста опухоли и результат проведенного лечения.

При медленно растущем новообразовании:

- направление к челюстно-лицевому хирургу;
- контроль соматического состояния ребёнка;
- решение вопроса о проведении профилактических прививок ребёнку с сосудистыми опухолями согласовывают с челюстно-лицевым хирургом.



Рис. 1. Ребёнок Л. 3 мес. с быстрорастущей кавернозной формой гемангиомы околоушножевательной области с двух сторон, нижней губы, дна полости рта и языка



Рис. 2. Ребёнок К., 3 мес. с быстрорастущей смешанной формой гемангиомы правых околоушножевательной, зачелюстной областей

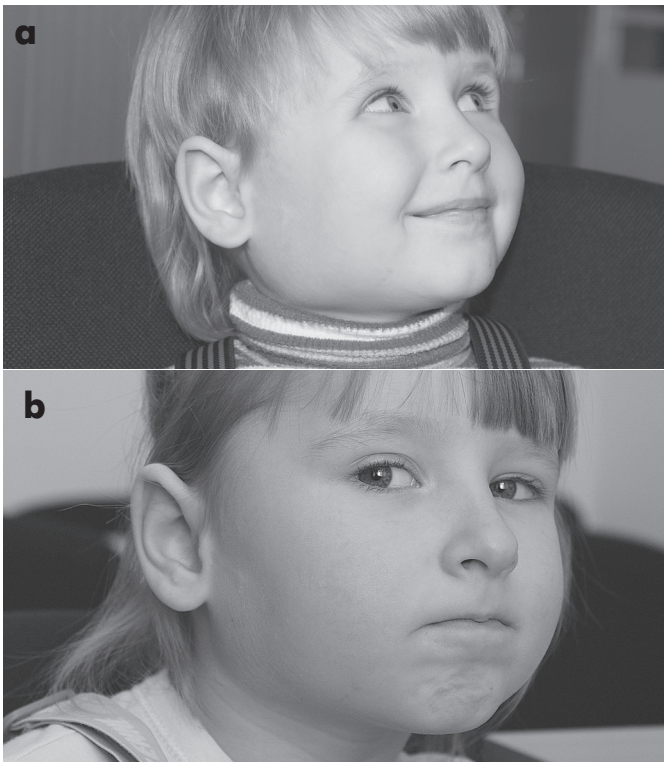


Рис. 3. Ребёнок М. со смешанной формой гемангиомы правой околоушножевательной области до проведения (а), через 2 года после (б) проведения рентген-эндоваскулярной окклюзии приводящих сосудов

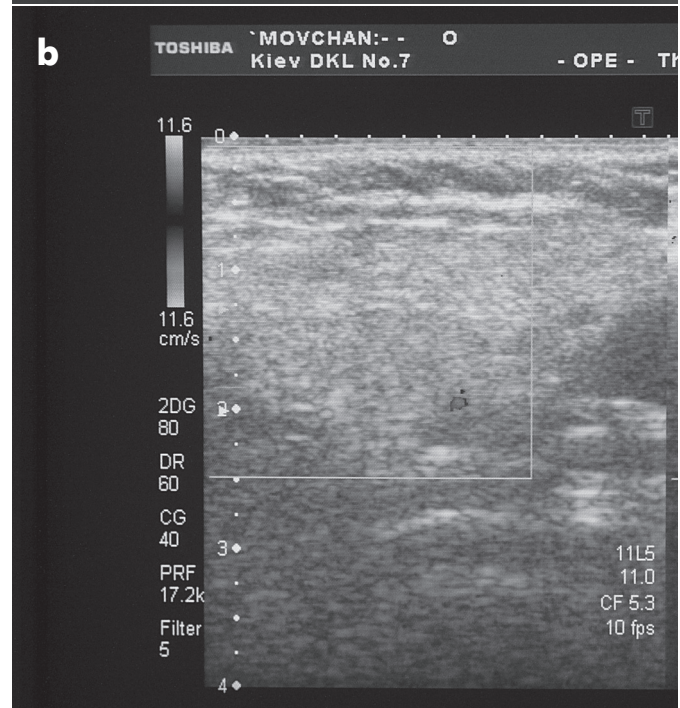
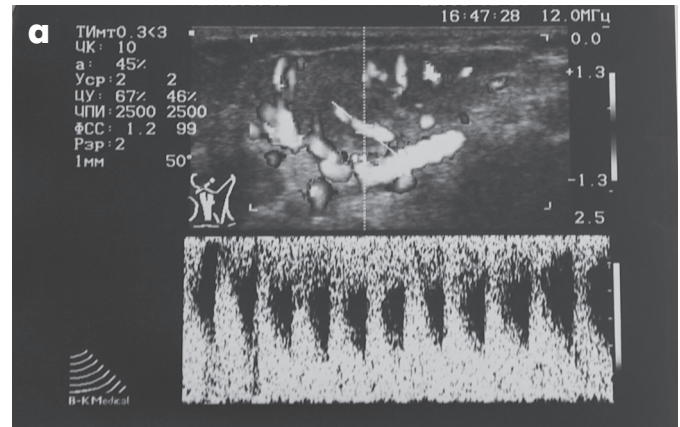


Рис. 4. Допплерография того же ребёнка М. (а) в возрасте 5 мес. и в возрасте 5 лет (б) после проведения рентген-эндоваскулярной окклюзии приводящих сосудов

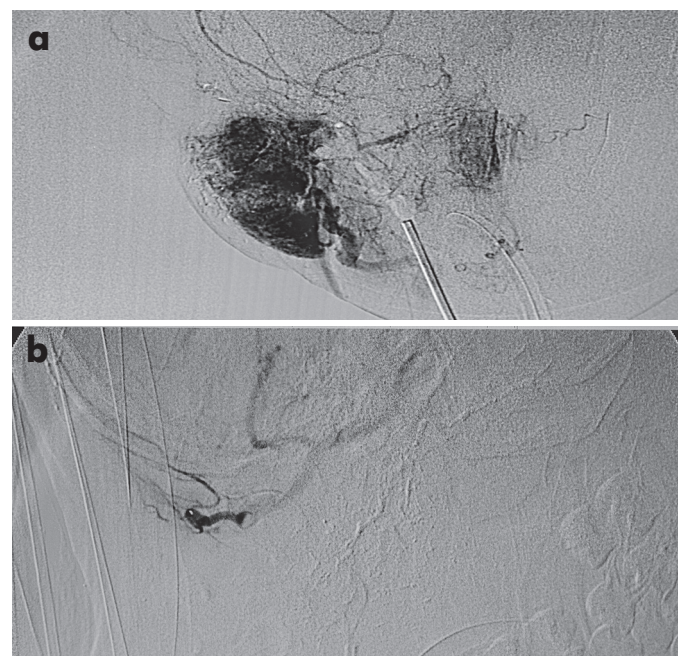


Рис. 5. Ангиограммы того же ребёнка М. до (а) и после (б) рентген-эндоваскулярной окклюзии приводящих сосудов

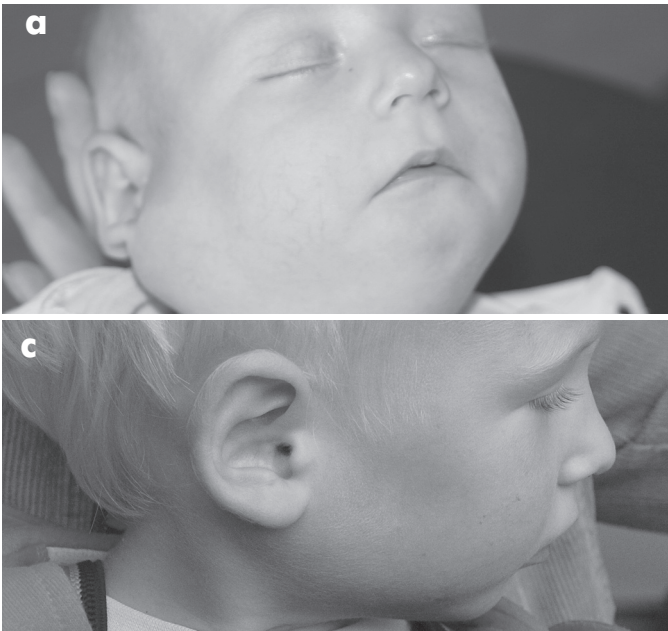


Рис. 6. Ребенок Р., 3 мес. со смешанной формой гемангиомы в правых околоушножевательной, заушной областях: внешний вид (а) и МР изображение (б) до гормонального лечения; после проведенного одного курса гормональной терапии в возрасте 3,5 года (с)

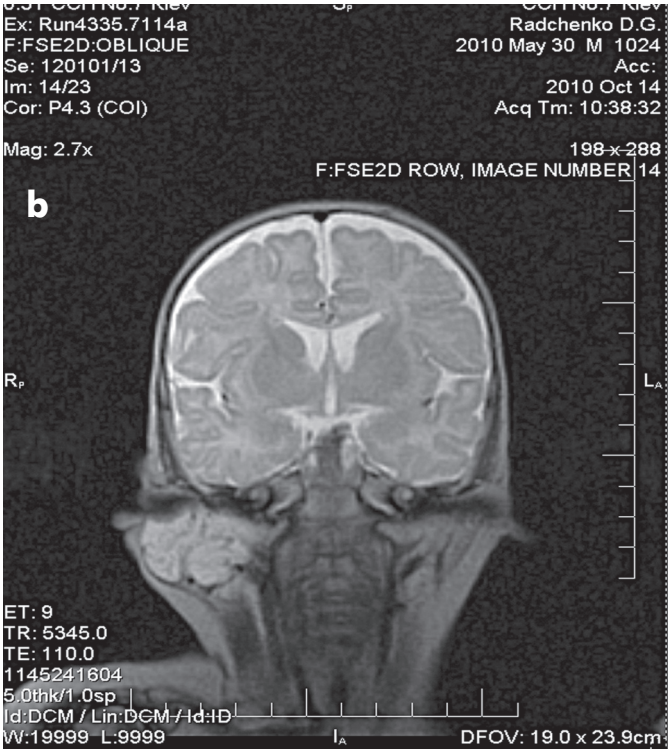


Рис. 7. Ребенок Т., 2,5мес. со смешанной формой гемангиомы левой околоушножевательной области: до гормонального лечения (а); после 2-х курсов гормональной терапии в возрасте 3х лет (б)

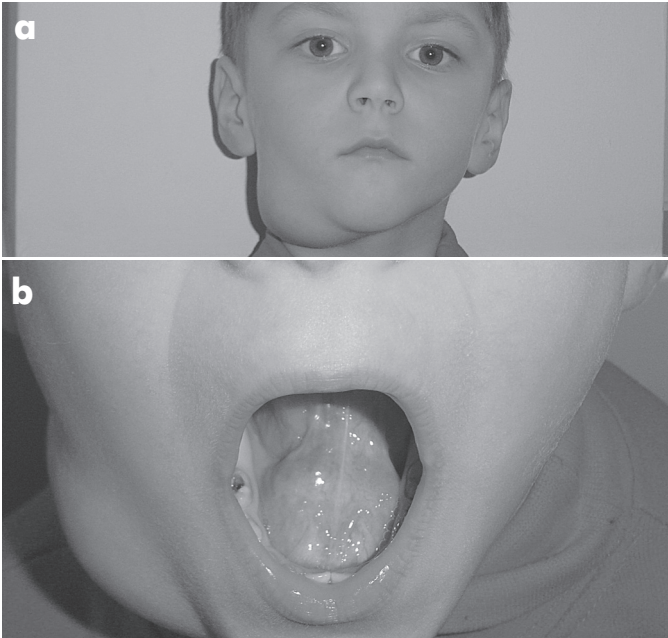


Рис. 8. Ребенок Л., 6,5 лет с поликистозной правой подчелюстной области (а) и дна полости рта (б), УЗ изображение поликистомы, определяются большие анэхогенные полости (с)



Рис. 9. Ребенок И., 7 лет с поликистозной левой околоушножевательной, щёчной областей: до лечения(а), после цисто- и цистэктомии (б)



Рис. 10. Ребенок Ф., 4 мес. с изъязвленной смешанной формой гемангиомы левой щёчной области, постгеморрагической анемией средней тяжести

Литература

1. Майданник В.Г. Педиатрия. - Харьков: Фолио, 2002:1125.
2. Надточий А.Г., Рогинский В.В., Григорян А.С. и др. Почему «Детская и врожденная гемангиомы» не являются сосудистой опухолью?). Стоматология (специальный выпуск). 2012: 11-16.
3. Пашченко Ю.В., Вивчарук В.П., Пашченко К. Ю. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. Медицина неотложных состояний. 2011;6 (37).
4. Покровский А.В. Клиническая ангиология. - М.: Медицина, 2004; 2:888.
5. Рогинский В.В., Кузменкова Л.О., Ближнюков О.П., Надточий А.Г и др. Диагностика и клинико морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области. Стоматология (специальный выпуск). 2012: 17-25.
6. Рогинский В.В., Репина Э.А., Кузменкова Л.О. и др. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области (обзор литературы и результаты собственных исследований). Стоматология (специальный выпуск). 2012: 32-41.
7. Barlow C.F., Priebe C.J., Mulliken J.B. et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. J Pediatr. 1998;132: 527-530.
8. Brouillard P, Viskula M. Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. Clin Genet 2003; 63: 340-351.
9. Ebrahim Q., Minamoto A., Hoppe G. et al. Triamcinolone acetone inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 4935-4941.
10. Enjolras O., Mulliken J.B. The current management of vascular birthmarks. Pediatr Dermatol. 1993;10: 311-313.
11. Fotsis T, Zhang Y., Pepper M.S. et al. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. Nature 1994;368: 237-239.
12. Grimal I., Duvau E., Enjolras O. et al. Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. Arch Pediatr 2000;7: 163-167.
13. Lawrence L. Treibbar C.L., Morgan B.B. Lymphedema : diagnosis and treatment.- Springer-Verlag, London Limited 2008.
14. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008; 358: 2649-2651.
15. Mattassi R., Belov S., Loose D.A., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular Malformations. An Atlas of Diagnosis and Treatment.-Springer Verlag, Italia, 2009.
16. Paula E. Pediatric vascular tumors and malformations. Surgcal Pathology 2010; 3:455-494.
17. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. J Clin Invest. 1994; 93: 2357-2364.
18. Sgonc R., Fuerhapter R.C., Boeck G. et al. Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by interferon-alpha. Int Arch Aller Imm. 1998;117: 209-214.
19. Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In vitro Cell Dev B-An 2002;38: 298-304.
20. Iltteang T., Withers A.H.J. Pharmacologic Therapies for Infantile Hemangioma: Is There a Retional Basis? Plast. Fnd Reconstr. Surg. 2011; 128(2): 499-507.
21. Zhang G., Yi C., Li X. et al. Proliferation hemangiomas formation through dual mechanism of vascular endothelial growth factor mediated endothelial progenitor cells proliferation and mobilization through matrix metalloproteinases 9. Med Hypotheses 2008;70: 815-818.

References

1. Maydannik V.G. Pediatriya. - Kharkov: Folio, 2002:1125.
2. Nadtochiy A.G., Roginskiy V.V., Grigoryan A.S. i dr. Pochemu «Detskaya i vrozhdennaya gemangiomy» ne yavlyayutsya sosudistoy opukholyu?). Stomatologiya (spetsialnyy vypusk). 2012: 11-16.
3. Pashchenko Yu.V., Vivcharuk V.P., Pashchenko K. Yu. Gemangiomy u detey: sovremennyye tendentsii i perspektivnyye napravleniya lecheniya. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2011;6 (37).
4. Pokrovskiy A.V. Klinicheskaya angiologiya. - M.:Meditsina, 2004; 2:888.
5. Roginskiy V.V., Kuzmenkova L.O., Bliznyukov O.P., Nadtochiy A.G i dr. Diagnostika i kliniko morfologicheskaya kharakteristika giperplazii krovenosnykh sosudov u detey v chelyustno-litsevoy oblasti. Stomatologiya (spetsialnyy vypusk). 2012: 17-25.
6. Roginskiy V.V., Repina E.A., Kuzmenkova L.O. i dr. Taktika lecheniya detey s sosudistymi giperplaziyami (t.n. detskimi i vrozhdennymi gemangiomami) v chelyustno-litsevoy oblasti(obzor literatury i rezultaty sobstvennykh issledovaniy). Stomatologiya (spetsialnyy vypusk). 2012: 32-41.
7. Barlow C.F., Priebe C.J., Mulliken J.B. et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. J Pediatr. 1998;132: 527-530.

8. Brouillard P, Vikkula M. Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. *Clin Genet* 2003; 63: 340–351.
 9. Ebrahim Q., Minamoto A., Hoppe G. et al. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 4935-4941.
 10. Enjolras O., Mulliken J.B. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol*. 1993;10: 311-313.
 11. Fotsis T, Zhang Y., Pepper M.S. et al. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature* 1994;368: 237-239.
 12. Grimal I., Duveau E., Enjolras O. et al. Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. *Arch Pediatr* 2000;7: 163-167.
 13. Lawrence L. Tretbar C.L., Morgan B.B. Lymphedema : diagnosis and treatment.- Springer-Verlag, London Limited 2008.
 14. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2649-2651.
 15. Mattassi R., Belov S., Loose D.A., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular Malformations. An Atlas of Diagnosis and Treatment.-Springer Verlag, Italia, 2009.
 16. Paula E. Pediatric vascular tumors and malformations. *Surgical Pathology* 2010; 3:455-494.
 17. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1994; 93: 2357-2364.
 18. Sgonc R., Fuerhapter R.C., Boeck G. et al. Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by interferon-alpha. *Int Arch Aller Imm*. 1998;117: 209-214.
 19. Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In vitro Cell Dev B-An* 2002;38: 298-304.
 20. Itinteang T., Withers A.H.J. Pharmacologic Therapies for Infantile Hemangioma: Is There a Rational Basis? *Plast. Fnd Reconstr. Surg*. 2011; 128(2): 499-507.
 21. Zhang G., Yi C., Li X. et al. Proliferation hemangiomas formation through dual mechanism of vascular endothelial growth factor mediated endothelial progenitor cells proliferation and mobilization through matrix metalloproteinases 9. *Med Hypotheses* 2008;70: 815-818.
- Сведения об авторах:**
- Харьков Леонид Викторович – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; г. Киев, ул. Подвысоцкого 46, Детская клиническая больница №7; тел. : (+380) 44 285 17 18; факс: (+380) 44 284 22 06; (+380) 44 284 22 07; E-mail: HLV7@yandex.ru
- Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com
- Яковенко Людмила Николаевна – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; г. Киев, ул. Подвысоцкого 46, Детская клиническая больница №7; тел. : (+380) 44 285 17 18; факс: (+380) 44 284 22 06; (+380) 44 284 22 07;
- Киселева Н.В.- ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; г. Киев, ул. Подвысоцкого 46, Детская клиническая больница №7; тел. : (+380) 44 285 17 18; факс: (+380) 44 284 22 06; (+380) 44 284 22 07.
-
- © Л.В.Харьков, В.Г. Майданник, Л.Н. Яковенко, Н.В.Киселева, 2013