

ГЕМАНГІОМИ У ДІТЕЙ: КЛАСИФІКАЦІЯ, КЛІНІЧНА КАРТИНА, ЛІКУВАННЯ

А.С. Кузик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра дитячої хірургії (зав. - проф. А.А. Переяслов)

Реферат

Мета. Аналіз та узагальнення існуючих даних щодо клінічної картини та найновіших методів консервативної терапії гемангіом раннього дитячого віку із урахуванням сучасної класифікації та особливостей їх патогенезу.

Матеріал і методи. У праці проаналізовано літературні джерела, які наводять сучасну класифікацію судинних пухлин та мальформацій шкіри і м'яких тканин у дітей, вивчають особливості клінічного перебігу та можливості консервативної терапії цих змін.

Результати й обговорення. Гемангіоми раннього дитячого віку є пухлиноподібними змінами шкіри та м'яких тканин, які найчастіше трапляються у дітей. На сьогодні використовують класифікацію судинних змін шкіри та м'яких тканин за J. Mulliken-J. Glowacki, яка прийнята Міжнародним товариством із вивчення судинних аномалій (1996). У розвитку таких гемангіом спостерігають 3 фази: проліферація, інволюція та регресія (атрофія). У більшості випадків перебіг гемангіом є безсимптомним. Проте, майже у 15% від усіх випадків вони призводять до розладів важливих життєвих функцій, створюють загрозу значного косметичного та функціонального спотворення, або викликають ускладнення і тому вимагають лікування, часто системного. Найчастіше до таких станів призводить локалізація пухлини та/або її величина. Усі методи консервативного лікування, які застосовували донедавна - стероїдотерапія, лікування інтерфероном або хіміотерапія - обтяжені широким спектром побічних ефектів. У 2008 р. опубліковано перші праці з приводу застосування неселекційних β-блокаторів у лікуванні гемангіом раннього дитячого віку. У наступних працях усі дослідники вказують на те, що терапія пропранололом, яку вони застосували при лікуванні гемангіом, показала високу ефективність.

Висновки. Гемангіоми відносять до групи судинних пухлин, які найчастіше трапляються у дітей. Більшість гемангіом не загрожує життю дитини і не спричиняє хвороб, однак є стани, за яких існує ризик появи поважних ускладнень. Застосування неселекційних β-блокаторів, зокрема пропранололу, дозволяє мати надію на появу найбільш ефективного та безпечного із усіх відомих на сьогодні методів консервативної терапії гемангіом у дітей раннього віку.

Ключові слова: гемангіоми, діти, класифікація, пропранолол, лікування

Abstract

CHILDHOOD HEMANGIOMAS:
CLASSIFICATION, CLINICAL COURSE, AND
TREATMENT

A.S. KUZUK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To analyse and synthesize the existing data concerning the clinical picture and newest methods of conservative therapy of infantile hemangiomas at an early age.

Methods. The literature related to the current classification of vascular tumors and malformations of skin and soft tissues of children, as well as the clinical course and current approach to conservative therapy, was reviewed.

Results. Hemangiomas at an early age are the most common skin and soft tissue lesions of children. Currently the classification of skin and soft tissues of Mulliken and Glowacki, adopted by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (1996), is used. In the development of hemangiomas, there are three phases: proliferation, involution, and regression (atrophy). In most cases, hemangiomas are asymptomatic. However, in almost 15% of all cases they lead to destruction of vital functions, potentially causing significant cosmetic and functional deformities or resulting in complications that require treatment, often systemic treatment, because of their location and/or size. All methods of conservative treatment used up to the present, including steroid therapy, interferon therapy, or chemical therapy, lead to a wide range of side effects. In 2008, the first papers on the use of non-selective β-blockers in the treatment of infantile hemangiomas were published, and they offered hope for an effective, new, low-risk method. Subsequent research appeared to show that the use of propranolol to treat hemangiomas was highly effective.

Conclusions. Hemangiomas belong to the group of vascular tumors, which are most common in children. The majority of hemangiomas is neither life-threatening nor a cause of disease. However, there are cases in which a risk of substantial complications exists. The use of non-selective β-blockers, propranolol in particular, appears to offer the most effective and safest method of conservative treatment of infantile hemangiomas.

Key words: children, classification, hemangiomas, propranolol, treatment

Вступ

Генетичні судинопохідні зміни є найчастішими генетичними вадами. Вони можуть виявлятися як незначні косметичні дефекти, які підлягають спонтанній інволюції, проте можуть спричиняти (із огляду на розміри, локалізацію та клінічний перебіг) поважні функціональні розлади, аж до безпосередньої загрози життю. Такі судинопохідні зміни можуть також бути складовою багатьох синдромів.

Матеріал і методи

В основу праці було залучено результати аналізу закордонних літературних джерел останніх десятиріч, у яких описуються та аналізуються особливості клінічного перебігу судинних пухлин і мальформацій шкіри та м'яких тканин у дітей, наводяться їх сучасна класифікація а також найновіші дослідження у царині можливостей консервативної терапії цих змін.

Результати й обговорення

У XIX ст. R. Virchow та G. Wegner спробували впорядкувати номенклатуру, впроваджуючи анатомопатологічну класифікацію, що спиралася на мікроскопічні дані. Вони поділили величезну групу судинопохідних змін на плоскі, прості, порожнисті, кавернозні і т.д. [1]. Поняття "гемангіома" залишалось універсальним для окреслення усіх судинопохідних змін, без огляду на тип судин, які їх утворюють, час та причини виникнення, а передовсім передбачувані біологічні зміни.

У 1982 р. John Mulliken та Julie Glowacki запропонували "Біологічну класифікацію судинних змін шкіри та м'яких тканин". Вони виділяли дві групи: гемангіоми (пухлини дітей судинного походження, які проліферують у ранньому віці та підлягають спонтанній регресії протягом періоду дитинства) та судинні мальформації (різнорідні зміни, які збудовані із диспластичних судин, зазвичай із одним домінуючим типом або калібром судин: капілярних, венозних, артеріальних, лімфатичних) [2].

У 1996 р. під час симпозіуму Міжнародного товариства вивчення судинних аномалій (International Society for the Study of Vascular Anomalies) модифіковано існуючу класифікацію, розширюючи першу групу двома одиницями: ангіобластома Накагави (Tufted angioma - АН) та Капошіподібна гемангіоендотеліома (Kaposiform haemangi endothelioma - КГЕ). Їх відрізняє від ге-

мангіом гістологічна картина та менш передбачуваний природній перебіг. Як на сьогодні виглядає класифікація подано у табл. 1 [3]:

Гемангіоми раннього дитячого віку

Гемангіоми трапляються у наймолодших дітей. Частота гемангіом у доношених новонароджених становить 1-2,6%, у немовлят - 10-12% [4]. У дітей із масою тіла при народженні нижче 1000 г ймовірність появи гемангіоми є високою і становить 23%. Гемангіоми виявляють у 3-5 разів частіше у дівчаток, ніж у хлопчиків, а також частіше у дітей білої раси [5]. Висновки досліджень вказують, що гемангіоми трапляються у 10 разів частіше у дітей, матері яких мали біопсію хоріону (Chorionic villus sampling - CVS) [6]. Найчастішою локалізацією гемангіом є ділянки голови та шиї (60%), а також тулуба (25%) і кінцівок (15%). У 80% випадків виявляють поодинокі гемангіоми, у решти 20% - виявляють множинний тип [7].

Зазвичай гемангіоми невидимі на момент народження дитини, а з'являються та виявляють батьки або медичні працівники протягом перших тижнів життя - це стосується 70% усіх гемангіом. Першими симптомами можуть бути: плоска рожева пляма, яка може бути оточена телеангіектазіями, або блідим ореолом. 20% дітей народжуються вже із видимою продромальною картиною, але сама гемангіома розвивається протягом короткого проміжку часу після народження (1-2 тижні). У 10% випадків зріла гемангіома виявляється вже на момент народження.

Клінічні дані

У розвитку гемангіоми новонароджених спостерігають 3 фази: проліферацію, інволюцію та регресію (атрофію). Фаза проліферації, яка триває від народження до 6-12 місяців життя, характеризується швидким та динамічним ростом. Найперше спостерігають червону пляму, яка поши-

Таблиця 1

Класифікація судинних змін шкіри та м'яких тканин

Судинні пухлини	Судинні мальформації
Гемангіоми раннього дитячого віку (<i>Hemangioma of infancy</i>)	Капілярні (CM)
- Швидко зникаюча вроджена гемангіома (<i>rapidly involuting congenital hemangioma - RICH</i>)	Лімфатичні (LM)
- Незникаюча вроджена гемангіома (<i>never involuting congenital hemangioma - NICH</i>)	Венозні (VM)
Ангіобластома Накагави (<i>Tufted angioma</i>)	Артеріальні (AM)
Капошіподібна гемангіоендотеліома (<i>Kaposiform haemangi endothelioma</i>)	Змішані (CLM, CVM, LVM, AVM)
Піогенна гранульома (капілярна гемангіома лобулярного підтипу (<i>pyogenic granuloma</i>))	
Вроджена ендокринна судинна тератома	
Веретеноподібноклітинна гемангіоендотеліома	

рюється за шириною. Надалі спостерігають вип'ячування та ріст у яскраво-червоній пухлино-подібній формі. У цьому періоді є підвищена активність факторів, які впливають на проліферацію гемангіоми, таких як фактор росту фібробластів (bFGF - fibroblast growth factor), фактор росту ендотелію судин (VEGF - vascular endothelial growth factor), а також колагенази IV типу та інших, які є характерними для процесів ангиогенезу [8, 9].

Фаза інволюції-регресії може розпочатись у кожному моменті, найчастіше на 6-10 місяці від народження та триває до 18-24 місяців життя. У цьому періоді зростає активність тучних клітин та інгібіторів факторів утворення нових кровеносних судин (TIMP1 - Tissue inhibitor of metalloproteinase 1). Доходить до відмирання (апоптозу) клітин ендотелію. Третю фазу становить гемангіома у регресії. Ця фаза характеризується наявністю жирових клітин і акумуляцією жирової тканини у ділянці гемангіоми. Приблизно 50% гемангіом зникають до 5 року життя, а 70% - до 7 року життя дитини. У решти цей процес може тривати до юнацького віку. У половини дітей гемангіоми зникають цілковито та практично не залишають за собою сліду. У інших дітей у місці гемангіоми виявляють зміни у вигляді зміни кольору, надміру шкіри зі зміненою властивістю (витончення, огрубіння, рубця). Кожна із фаз відрізняється своєю клінічною картиною. У фазі проліферації гемангіома збільшує свій об'єм, є насичено червоною, напруженою. У фазі регресії пухлина блідніє, стає м'якшою, менш випуклою, а потім зменшує свою поверхню.

Більшість гемангіом не загрожує життю дитини і не спричиняє хвороб. Проте, є стани, за яких існує ризик появи поважних ускладнень. Найчастіше до них призводить локалізація пухлини та/або її величина. До т.зв. "злої" локалізації гемангіоми відносять: підголосову частину гортані, ділянку бороди та шиї, середостіння, очне яблуко, ротову порожнину, промежину, вуха та привушну слинну залозу, органи черевної порожнини, якщо гемангіоми, що розташовані у них є розлогими, займають більшу частину органу.

Гемангіоми, які локалізовані у ділянці очного яблука, особливо у ділянці верхньої повіки і які обмежують зір, можуть спричинити однооке бачення, зизоокість та вади рефракції. Особлива

небезпека розладів зору є у дітей, у яких гемангіома повіки має діаметр більше 1 см. Доведено, що половина таких пацієнтів вимагає у подальшому офтальмологічного лікування [10].

Гемангіоми, які локалізовані у ділянці ротової порожнини, можуть посилювати проблеми під час прийому їжі, дихання та розвитку вад прикусу. Пухлини у ділянці промежини можуть викликати проблеми під час сечовипускання та дефекації. Гемангіома, яка розташована у ділянці привушної слинної залози або слухового ходу може викликати хронічні запалення вуха та глухоту.

У всіх пацієнтів, незалежно від локалізації гемангіоми, існує загроза її пошкодження. Це може супроводжуватися кровотечею, виразкуванням та інфікуванням. Найвищий ризик є у пацієнтів із гемангіомами ротової порожнини та ділянки промежини [11].

У випадку розлогої гемангіоми, особливо якщо вона розташована у печінці, слід мати на увазі, що поряд із судинною пухлиною може бути супровідним гіпотиреоз, який вимагатиме введення високих доз гормонів щитовидної залози. Такий стан є спричинений посиленою активністю ензиму йодтиронінової дийодинази 3 типу у гемангіомі [12]. Розлогі гемангіоми печінки можуть бути причиною зниження її функції.

Неспокій клініциста повинна викликати наявність множинних (>10 шт.), розсіяних гемангіом на шкірі у новонародженої дитини (diffuse neonatal hemangiomas). У таких випадках існує висока ймовірність наявності множинних гемангіом у ділянках різних тканин, а особливо органів черевної порожнини (печінка, шлунок, кишківник та ін.) [13].

До найгрізніших захворювань, у яких стверджується наявність судинних пухлин, є синдром Казабаха-Меріта. Вважається, що він виникає із частотою 1 на 300 дітей із гемангіомами із однаковою частотою як у хлопчиків, так й у дівчаток. Характеризується наявністю судинної пухлини, найчастіше локалізованої у ділянках м'яких тканин кінцівок (плеча, стегна, лопатки), поряд із тромбоцитопенією та коагулопатією споживання. При цьому синдромі спостерігають також гемолітичну анемію, яка спричинена знищенням червоних клітин крові. Синдром Казабаха-Меріта у 10-30% випадків мають летальні наслідки [14].

На сучасному етапі вважається, що при цьому синдромі судинні зміни мають характер судинної пухлини КГЕ або АН, а не гемангіоми раннього дитячого віку [15]. Вважається, що коагулопатія споживання зі значною тромбоцитопенією пов'язана із затримкою тромбоцитів всередині пухлини.

До рідкісних синдромів, які супроводжуються гемангіомами, відносять синдром РНАСЕ. Він характеризується наявністю розлогої ангиоми обличчя та утвору задньої черепної ямки, судинних вад, вад серця та очей [16].

Рідко виступаючою гемангіомою є її підтип без тенденції до зникання (NICH - non-involuting congenital hemangioma). Найчастіше виступає як поодинокі, із чіткими контурами, округла або овальна пухлина рожевого або пурпурового кольору. На краях гемангіоми можуть бути видимими широкі, дренажні венозні судини. Такого типу зміни найчастіше трапляються у ділянці голови та шиї, особливо на рівні нижньої щелепи або на кінцівках у ділянках суглобів. Вони мають тенденцію до незначного зросту разом зі зростанням дитини [17].

Вроджені гемангіоми із дуже швидко перебігаючою фазою інволюції (RICH - rapidly involuting congenital haemangioma) трапляються відразу після народження. Вони найчастіше локалізовані на кінцівках або у ділянках голови та шиї. Гемангіома найчастіше зникає на першому році життя дитини [18].

Ще одним синдромом, який рідко трапляється, є синдром Стурдж-Вебера (Sturge-Weber), який є повною формою енцефало-лицевого нейроангіоматозу, що характеризується наявністю мозкового та шкірного ангіоматозу обличчя із виявами патології очей. Захворювання відносять до групи факоматозів. У 80% випадків судинні зміни розташовуються на обличчі (з одного або двох боків) у ділянці іннервації гілок трійничного нерва. Судомні напади з'являються у перші роки життя, зазвичай мають вогнищевий характер. У багатьох хворих вони закінчуються генералізованим судомним нападом. Можливі теж безсудомні напади у вигляді миттєвих відключень свідомості, здригувань. У деяких пацієнтів можливі сильні напади болю голови із блюванням (мігреноподібні приступи). У 50% пацієнтів виявляють глаукому.

Лікування

Більшість гемангіом не потребує лікування. Це стосується змін, які за винятком косметичних дефектів, а це передусім ділянки обличчя, не мають жодних клінічних симптомів, не ведуть до розладів функції внутрішніх органів та не несуть загрози життєвим функціям дитини. У таких випадках рекомендують вичікувальну тактику із періодичним лікарським контролем, який має на меті оцінку динаміки гемангіоми. Етап посиленого контролю повинен обіймати перших 6 місяців життя дитини, а батьків слід поінформувати про спосіб догляду за ангиомою. Усі інші судинні зміни, які несуть потенційну загрозу для функції органів, можуть мати значну косметичну ваду, а тим більше ці, які безпосередньо загрожують життю дитини, вимагають терапевтичної інтервенції.

При виборі відповідного способу лікування слід брати до уваги загальний стан дитини, локалізацію та величину гемангіоми, а також супровідні симптоми. Також слід обдумати, чи планована терапія принесе очікуваний ефект, не викликаючи при цьому побічних ефектів, непропорційних до переваг.

Передусім слід госпіталізувати хворих із синдромом Казабаха-Меріта, пацієнтів із гемангіомами, чия локалізація або величина призводить до дихальної недостатності або недостатності кровообігу, а також діти із гемангіомами, що ведуть до утруднення приймання їжі, розвитку вади мовлення і/або прикусу, мають високий ступінь загрози виразкування або наявність виразкування, особливо у випадку пухлин, які розташовані у безпосередній близькості до промежини та статевих органів, загроза тривалих розладів функцій у випадку гемангіом, локалізованих у ділянках рук та/або пальців, стоп, та пухлин, які збільшуються у розмірах і потенційно можуть спричинити істотні косметичні проблеми (гемангіоми обличчя та шиї).

Лікування, яке найчастіше застосовують - це гормонотерапія. Застосовують переважно преднізолон перорально або довенно дозою 2-4 мг/кг/добу протягом двох тижнів. Після отримання відповіді на лікування дозу ліків зменшують до 0,5-1,5 мг/кг/добу протягом 4-8 тижнів. Механізм впливу стероїдів не є остаточно вивченим, але найімовірніше полягає на обмеженні запального стану у ділянці гемангіоми через сповільнення

міграції багатоядерних клітин та зменшенні проникності судин. Вважається також, що вони відіграють важливу роль у гальмуванні ангиогенезу. Позитивну реакцію на стероїди у вигляді зменшення гемангіоми спостерігають у 1/3 пацієнтів. У інших спостерігають незначне покращення або стабілізація стану [19].

Інтерферон α_{2a} застосовують у лікуванні гемангіом уже понад 16 років [20]. Механізм дії інтерферону полягає на гальмуванні ангиогенезу шляхом затримки факторів росту клітин ендотелію та фібробластів, а також міграції і проліферації клітин ендотелію. Інтерферон рекомендують у випадку відсутності відповіді на стероїдотерапію. Пропонують застосовувати інтерферон α_{2a} дозою від 1 до 3 млн. од. підшкірно один раз на добу протягом терміну від двох до шести місяців. Ефект дії інтерферону виявляється із запізненням навіть на кілька тижнів. Саме тому видається безпідставним застосування цього препарату у гострих станах, які загрожують життю. Однак, препарат може викликати велику кількість небажаних ефектів, серед яких вияв неврологічних симптомів у вигляді двобічного спастичного ураження нижніх кінцівок. Трапляється воно у понад 10% пацієнтів і може бути незворотним [21].

До інших препаратів, які застосовуються у лікуванні гемангіом, що загрожують життю або порушенню функції органів належать: вінкрисдин (VCR), рослинний алкалоїд або циклофосфамід (CTX) із групи алкілюючих препаратів [22]. Це препарати, які широко застосовують в онкології (VCR, CTX) та у ревматології (CTX). Гурвіц та Готтшлінг застосовували циклофосфамід у дітей із множинними гемангіомами, які загрожували життю (diffuse neonatal hemangiomatosis), отримавши добрий клінічний ефект, не спостерігаючи побічних ефектів лікування [23, 24].

У 2008 р. опубліковано перші праці з приводу застосування неселекційних β -блокаторів у лікуванні гемангіом раннього дитячого віку [25]. Крістін Лоте-Лабрез зі співпр. із Дитячого госпіталю Бордо (Франція) повідомили про результати застосування пропранололу у дітей із гігантськими гемангіомами раннього віку обличчя та шиї. Діти отримували пропранолол з приводу кардіологічних показів, проте мали гемангіоми. Після його введення раптом наступила вражаюча регресія пухлин у всіх 11 дітей. Пропранолол,

який відомий від 1964 р. як неселекційний β -блокатор, виявився дуже результативним у лікуванні гемангіом раннього дитячого віку.

Механізм цієї дії ще не до кінця вивчений. Припускають, що механізм дії пропранололу на гемангіоми може полягати на: зменшенні експресії факторів росту, а саме - базового фактору росту фібробластів (bFGF), фактору росту ендотелію судин (VEGF); зменшенні експресії протеаз (урокіназа, колагеназа IV типу); підвищенні апоптозу клітин ендотелію капілярів. За довгий час його застосування вивчені його побічні ефекти, серед яких найгрізнішими відмічаються брадикардія, гіпотензія, бронхоспазм, гіпоглікемія.

У всіх повідомленнях, які з'являлися протягом наступного часу, дослідники вказують на те, що терапія пропранололом, яку вони застосували при лікуванні гемангіом показала високу ефективність, навіть у випадках після неефективної системної гормонотерапії або лазерної терапії, за практичної відсутності побічних ефектів [26-28]. Загалом, поява нового методу системного застосування неселекційних β -блокаторів, зокрема пропранололу, дає надію на зміну тактики із вичікувальної на більш активну, особливо щодо пухлин у початковій фазі проліферації [29]. Цей метод лікування має шанс стати реальною формою "профілактики", запобігаючи швидкому невпинному росту судинних пухлин, та нівелюючи негативні наслідки їх розростання.

Висновок

Більшість гемангіом не загрожують життю дитини і не спричиняє хвороб, однак є стани, за яких існує ризик появи поважних ускладнень. Усі відомі на сьогодні засоби для консервативної терапії пов'язані зі значним ризиком через високе число побічних ефектів. Виявлення позитивного ефекту при застосуванні неселекційних β -блокаторів у лікуванні гемангіом, зокрема пропранололу, дає надію на появу ефективнішого та безпечнішого від усіх відомих засобів консервативної терапії таких пухлин у дітей раннього віку, а тому потребує подальшого всебічного вивчення.

Література

1. Enjolras O. Vascular tumors and vascular malformations: Are we at the dawn of a better knowledge? *Pediatric Dermat* 1999; 16: 328-241.
2. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular

- malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic Reconstr Surg* 1982; 69: 412-422.
3. Wyrzykowski D., Bukowski M., Ja?kiewicz J. Guzy naczyiniowe i wrodzone malformacje naczyiniowe. *Cancer Surg* 2005; 1: 1-25.
 4. Amir J., Metzker A., Krikler R., Reiner S.H. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatric Dermatol* 1986; 4: 331-332.
 5. Hemangioma Investigator Group, Haggstrom A.N., Drolet B.A. et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150: 291-294.
 6. Burton B.K., Schulz C.J., Angle B., Burd L.I. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-214.
 7. Marler J.J., Mulliken J.B. Vascular anomalies: classification, diagnosis and natural history. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001; 9: 495-504.
 8. Frischer J., Huang J., Serur A. et al. Biomolecular markers and involution of hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 400-404.
 9. 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.
 10. Shwartz S.R., Blei F., Ceisler E. et al. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *JAAPOS* 2006; 10: 262-268.
 11. Frieden I.J. Infantile Hemangioma Research: Looking Backward and Forward. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2345-2348.
 12. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.M. et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyroine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-189.
 13. Ho V., Krol A., Bhargava R., Osiovi?ch H. Diffuse neonatal haemangiomatosis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 286-289.
 14. Szlachetka D.M. Kazabach-Merritt syndrome: a case review. *Neonat Netw* 1998; 17: 7-15.
 15. Sarkar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1377-1386.
 16. Metry D.W., Dowd C.F., Barchowich A.J., Frieden I.J. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 117-123.
 17. Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations: new issues. *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-423.
 18. Berenguer B., Mulliken J.B., Enjolras O. et al. Rapidly involuting congenital haemangiomas: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 495-510.
 19. Gangopadhvay A.N., Sinha C.K., Gupta D.K. et al. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. *Int Surg* 1997; 82: 49-51.
 20. Ezekowitz R.A., Mulliken J.B., Folkman J. et al. Interferon- α_{2a} therapy for life-threatening haemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456-1463.
 21. Ricketts R.R., Hatley R.M., Corden B.J. et al. Interferon- α_{2a} for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg* 1994; 219: 605-614.
 22. Enjolras O., Breviere G.M., Roger G. et al. Vincristine treatment for function and life threatening infantile haemangioma. *Arch Pediatr* 2004; 11: 99-107.
 23. Gottschling S., Schneider G., Meyer S. et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamid. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 239-242.
 24. Hurvitz S.A., Hurvitz C.H., Sloninsky L., Sanford M.C. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse haemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 527-532.
 25. 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.
 26. Zimmerman A.P., Wiegand S., Werner J.A. et al. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 338-342.
 27. Starkey E., Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011; 96: 890-893.
 28. Sans V., de la Roque E.D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124: 423-431.
 29. Holmes W.J., Mishra A., Gorst C. et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 420-421.