



005532032

На правах рукописи

Кузьменкова Лилия Олеговна

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

14.01.14 - Стоматология

Автореферат
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

15 АВГ 2013

Москва 2013

Работа выполнена в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России.

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,

д.м.н., профессор

Рогинский Виталий Владиславович

Официальные оппоненты:

Топольницкий Орест Зиновьевич - д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Московской государственной медико-стоматологический университет им.А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Шехтер Анатолий Борисович - д.м.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментальной морфологии научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Защита состоится «19» сентября 2013 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета (Д 208.111.01) в ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



Гусева Ирина Евгеньевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Сосудистые поражения являются наиболее частыми врождёнными и неонатальными нарушениями (Шафранов В.В., 2000; Голованов В.Н. 2005; Рогинский В.В. и др., 2011; Enjolras O., Picard A., 2006; Enjolras O., Wassef M., Chapot R., 2007; Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al., 2009; Enjolras O., Soupre V., Picard A., 2010;). Ясное понимание их различных характеристик важно для челюстно-лицевых хирургов, педиатров, детских и пластических хирургов, дерматологов для чёткой формулировки реальных прогнозов и плана лечения для каждого пациента. В челюстно – лицевой области локализуются около 80 % всех сосудистых поражений в детском возрасте (Шафранов В.В., 2000; Голованов В.Н. 2005; Рогинский В.В. и др., 2011; Enjolras O., Picard A., 2006; Enjolras O., Wassef M., Chapot R., 2007; Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al., 2009; Enjolras O., Soupre V., Picard A., 2010).

Проблема диагностики и лечения детей с сосудистыми поражениями не утратила своей актуальности во всём мире, поскольку до сих пор остаются открытыми вопросы этиологии, клиники, патогенеза, диагностики.

Большой вклад в изучение сосудистых образований внесло Международное Общество по изучению сосудистых аномалий (ISSVA). Несмотря на широкое междисциплинарное и международное сотрудничество в рамках ISSVA не была достигнута главная цель общества - точное установление причин возникновения, понимания сути поражений и достижения единства хотя бы в терминологии: обозначении различных проявлений этих заболеваний.

Исторически, широкий диапазон терминов был использован для описания группы сосудистых поражений различной природы у детей, и это создаёт путаницу, как в понимании происхождения, так и методов лечебных подходов.

Многие авторы (Буторина А.В., Шафранов В.В., 2000; Дьякова С.В. с соавт., 2007; Drolet, 1999; Enjolras, 2007) считают способность некоторых форм сосудистых поражений к самопроизвольной инволюции, уникальной особенностью этих опухолей. В дальнейшем группой исследователей во главе с проф. Рогинским В.В. (2010) было доказано, что это признаки клинического течения некоторых форм сосудистых поражений, которые были обозначены как гиперплазия кровеносных сосудов. Были выделены 3 категории сосудистых поражений: гиперплазия кровеносных сосудов, пороки развития сосудов и сосудистые опухоли. Это исследование дало возможность определить позицию клиницистов в отношении различных типов сосудистых поражений. Главное, что было достигнуто - это понимание, что так называемые «детские гемангиомы» не являются опухолями, а представляют собой реактивные инволютирующие процессы. Но остались нерешенные вопросы: время возникновения гиперплазий, причина, характер поражения, системность, время начала инволюции, диагностика и др. До сих пор остаётся множество вопросов по поводу этиологии, клиники, морфологии, диагностики и дифференциальной диагностики гиперплазии кровеносных сосудов (ГКС).

Цель исследования:

Разработать клиничко-морфологические характеристики и диагностические критерии гиперплазии кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи на разных стадиях её развития для повышения эффективности диагностики.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнез родителей, с учетом течения беременности, родов, соматических заболеваний, вредных привычек и выявить связь с возникновением ГКС у детей.
2. Изучить клинические проявления на разных стадиях ГКС и выявить их особенности.

3. Изучить морфологические проявления на разных стадиях ГКС и при помощи иммуногистохимических методов определить ценность различных маркёров.

4. По данным компьютерной капилляроскопии изучить особенности микроциркуляторного русла на разных стадиях ГКС у детей и провести анализ полученных данных.

5. Изучить особенности развития ГКС на разных стадиях её развития при помощи методов лучевой диагностики.

Научная новизна

Впервые сопоставлены данные анамнеза родителей и их связь с возникновением ГКС у детей.

Впервые изучено клиническое течение ГКС на разных стадиях развития и проведены сопоставления с данными морфологических, капилляроскопических и лучевых методов диагностики с целью выявления особенностей течения заболевания.

Впервые при помощи метода компьютерной капилляроскопии изучены особенности состояния микроциркуляции на разных стадиях ГКС у детей с целью прогнозирования её течения.

Впервые описана морфология и проведены иммуногистохимические методы исследования на разных стадиях ГКС и выявлена значимость отдельных маркеров для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Впервые выявлено, что т.н. Infantile Hemangioma и Congenital Hemangiomas (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma-RICH, Noninvoluting Congenital Hemangioma-NICH) являются гиперплазией кровеносных сосудов на разных стадиях развития.

Практическая значимость

На основании полученных данных разработаны диагностические критерии верификации гиперплазии кровеносных сосудов на разных стадиях с использованием данных компьютерной капилляроскопии, лучевых методов

исследования, морфологии, иммуногистохимических маркёров, что повысит эффективность диагностики.

Научные положения выносимые на защиту

1. В результате анализа полученных данных клинико-морфологического исследования подтверждено, что т.н. детская и врожденные гемангиомы не являются опухолями, а представляют собой опухолеподобный реактивный процесс.
2. Infantile Hemangioma и Congenital Hemangiomas (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma (RICH) и Noninvoluting Congenital Hemangioma (NICH) не являются разной нозологией, а представляют собой одно заболевание - гиперплазию кровеносных сосудов (ГКС) на разных стадиях развития.
3. Морфологический (гистологический, иммуногистохимический) метод исследования, компьютерная капилляроскопия, данные анамнеза и клиническое обследование ребенка позволяют точно определить стадию развития ГКС.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы доложены и обсуждены на: общеполитинститутской конференции ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России: Москва, 11 ноября 2011 г.; Всероссийской конференции СтАР (секции хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов: «Сосудистые поражения челюстно-лицевой области»): Москва, 24 апреля 2012 г.; III научно-практической конференции молодых ученых «ЦНИИС и ЧЛХ»: Москва, 31 мая 2012 г.; Всероссийской научно-практической и образовательной конференции «Актуальные вопросы стоматологии»: Уфа, 7-8 июня 2012г; XXI Конгрессе Европейской Ассоциации Черепно-челюстно-лицевых хирургов: Дубровник, Хорватия, 11-15 сентября 2012 г.; Конкурсе молодых ученых в рамках XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»: Москва, 14-17 февраля 2013 г.; IV Международном Симпозиуме по сосудистым аномалиям головы и шеи: Литл Рок, США, 5-6

апреля 2013 г.; Конференции СтАР «Достижения пластической хирургии в комплексе лечения пациентов с заболеваниями лица, шеи и костей лицевого скелета»: Москва, 22 апреля 2013 г.; Конференции Северного общества по изучению сосудистых аномалий: Хельсинки, Финляндия, 6-7 мая 2013 г.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Автор лично провела клиническое обследование детей, участвовала в анализе данных при проведении УЗИ, компьютерной капилляроскопии, компьютерной томографии с контрастированием, патогистологическом исследовании.

Внедрение результатов исследований.

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения детской челюстно-лицевой хирургии, отделения хирургической стоматологии детского возраста ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ Минздрава РФ.

Публикации

По теме опубликовано 17 научных работ, из них 8 в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав. Содержит заключение, выводы и практические рекомендации. Библиография содержит 135 источников, из них 63 отечественных и 72 зарубежных авторов. Работа содержит 7 таблиц, 8 диаграмм и иллюстрирована 67 рисунками.

Содержание диссертации

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании выборочно проанализировано 120 наблюдений за детьми с диагнозом гиперплазия кровеносных сосудов в возрасте от 7 дней до 8 лет за 3 года (2010-2012г.) Исследования проводились в ДГКБ св.Владимира, Москва, в ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России и ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Минздрава России.

Критерии выбора: наличие врожденного сосудистого образования или возникшего сразу после рождения (1-4 нед.); локализация на лице и шее; ф;окальное или системное поражение; очаги поражения в составе синдромов; резидуальные проявления сосудистых поражений; очаги поражения на разных стадиях развития и инволюции.

Критерии исключения: сосудистые мальформации; верифицированные сосудистые опухоли.

Распределение пациентов по полу и возрасту проводилось по принятым в педиатрии периодам, на момент первичного обращения в клинику. Представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы						Всего
	0-1 мес	1-12 мес	1-3 года	3-7 лет	7-12лет	12-17лет	
Мальчики	5	19	1	-	-	-	25
Девочки	22	72	1	-	-	-	95
Всего	27	91	2	-	-	-	120
%	22,5	75,8	1,7	-	-	-	100

Как видно из таблицы 1, большинство детей обследовались в период новорожденности – 27 наблюдений (22,5%) и грудного возраста - 91 наблюдение (75,8%). Значительно меньшую группу составили дети от 1-3 лет- 2 наблюдения (1,7%).

После обращения родителей за помощью проводилось детальное обследование детей. Последнее включало заполнение амбулаторной карты: паспортная часть, данные о родителях (возраст, заболевания, вредные привычки, вредности связанные с работой).

Клиническое обследование включало выяснение: наследственного анамнеза, течения беременности и родов, параметры ребёнка при рождении, анамнез жизни (развитие до года, перенесённые ребёнком болезни, их лечение, аллергии), историю самого заболевания, жалобы, общее состояние, местный статус, результаты проведённых ранее обследований,

предварительный диагноз, лечение, осложнения лечения (ближайшие, отдаленные), физикальные методы исследования. При общем осмотре определяли состояние сознания, выражение лица, положение, общий вид, телосложение, состояние кожи и видимых слизистых оболочек, волосяного покрова и ногтей, подкожно-жировой клетчатки, опорно-двигательного аппарата. При местном осмотре проводили последовательный детальный осмотр отдельных частей тела по определенной схеме: лицо, голова, шея, полость рта, конечности, грудная клетка, живот.

Теоретической базой исследования служила классификация В.В.Рогинского с соавт. (2011).

Согласно этой классификации все наблюдения были распределены по стадиям развития ГКС:

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

Дополнительно каждому пациенту на разных стадиях развития ГКС проводилось *ультразвуковое исследование* на аппаратах SONOLINE Antares и SONOLINE Sienna (Siemens AG Bereich Medizinische Technik Erlangen, Германия) и *компьютерная капилляроскопия* на аппарате «Компьютерный капилляроскоп 4-01» (ЗАО «Центр Анализ Веществ», Россия). УЗИ и компьютерная капилляроскопия проведена 120 пациентам с интервалом в 2 недели на начальной стадии и стадии активного роста, далее один раз в 2 месяца.

Компьютерная томография с контрастированием использовалась в тех случаях, когда предстояла операция, для определения топографии сосудистого образования. Проведено 5 исследований.

Морфологическому исследованию подвергались ткани полученные в результате биопсий и операций. Проведено 35 морфологических исследований и 35 иммуногистохимических исследований.

Гистологическому исследованию подвергался материал очага поражения ГКС, удаленный во время операций. Фиксация в 10% растворе формалина в течение 12-18 ч. Ткани обезживали в растворах спиртов увеличивающейся концентрации (70-96%), растворяли в ксилоле и, далее, заливали в парафин, расплавленный при температуре 65°C. Процесс фиксации, обезживания и заливки тканей в парафин осуществляли с помощью автоматического процессора для обработки тканей «Tissue-Tek VIP» («SAKURA», Япония). Формировали твердые блоки тканей в парафине.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на материале парафиновых срезов ГКС, удаленных во время операции. Проведено иммуногистохимическое исследование материала биопсий и операций 35 очагов ГКС. При иммуногистохимическом исследовании ткани ГКС были использованы следующие моноклональные антитела: CD31 (клон JC70A), CD34 класс 2 (клон QBEnd10), фактор 8 (WF) (клон F8/86), Glut-1 (клон Glut -1), Ki-67 (клон MIB1).

Эндоскопическое исследование проводилось больным с локализацией очагов ГКС в области нижней трети лица и шеи с целью обнаружения подскладковой и надскладковой ГКС, а затем в динамике в режиме мониторинга. Проведено 5 пациентам (4%) - 11 исследований (9%). Использован педиатрический фиброларингоскоп Pentax FNL-7RP3 (Япония).

Фотографирование всех больных проводилось с целью фиксации клинических данных на разных стадиях развития.

Статистическая обработка материалов проводилась во всех случаях с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента.

В табл. 2 представлены количество пациентов и выполненные исследования.

Количество пациентов и выполненные исследования

Методы диагностики	Количество	
	пациентов	исследований
Клиническое обследование	120	384
Ультразвуковое исследование	120	372
Компьютерная капилляроскопия	120	369
Компьютерная томография с контрастированием	5	5
Патогистологическое исследование	28	35
Иммуногистохимическое исследование	28	35
Эндоскопия	5	11
Фотоконтроль	120	372
Статистическая обработка	120	120

В среднем каждый больной обследовался не менее 3 раз. Количество обследований зависело от тактики - наблюдение/лечение.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Из анамнеза выявлено, что в 114 наблюдениях (95%) имела место осложненная беременность у матери. ГКС выявлена у недоношенных детей в 6 наблюдениях (5%). В 72 наблюдениях (66%) мама во время гестации принимала лекарственные средства – Генепрал, Утрожестан, Дюфастон. В 18 наблюдениях (15%) отмечалось при рождении обвитие плода пуповиной. ОРЗ, токсокоз в первом триместре беременности, антифосфолипидный синдром, нефропатия и преэклампсия и т.д. отмечались в 13 наблюдениях (11%). Сочетанные факторы патологии беременности наблюдались в 24 случаях (20%). Из них в 8 наблюдениях (6,7%) обвитие плода пуповиной сочеталось с токсокозом, угрозой прерывания беременности. В остальных 16 случаях (13,3%) наблюдалось сочетание ОРЗ, токсокоза, угрозы прерывания беременности и т.д.

Перечисленные факторы риска возникновения ГКС предшествуют нарушению гемодинамики в материнской и плодной части плаценты. В результате нарушения плацентарной гемодинамики у плода наступает

комплекс изменений, объединяемых понятием «гипоксия плода». При этом у плода возникает ряд физиологических реакций, направленных на компенсацию гипоксического состояния. Как правило, включение защитных механизмов позволяет компенсировать нарушения плацентарного кровотока. Однако, когда этих механизмов становится недостаточно, у плода возникает тканевая гипоксия, которая является стартом для пролиферации капиллярной сети. Это и есть компенсаторная реакция, направленная на улучшение трофики тканей.

Можно предположить, что гипоксия плода в данном контексте является предшественником недоношенности плода, так же можно предположить, что она является основной причиной развития ГКС у детей.

Для анализа первичного возникновения ГКС у детей в челюстно-лицевой области была составлена табл. 3., которая характеризует возраст детей разного пола с рождения до 6 мес. Это достоверно свидетельствует о возникновении гиперплазии кровеносных сосудов (ГКС) и активном ее росте в период с 1-2 нед. жизни ребенка до 2-4 мес.

Таблица 3

Распределение пациентов по полу и времени первичного образования гиперплазии кровеносных сосудов.

Пол	Возрастные группы						Всего
	обнаруже на при рождении	1день- 2 нед.	2нед.- 1 мес.	1-2 мес.	2-4 мес.	4-6 мес.	
Мальчики	12	6	4	2	1	-	25
Девочки	42	22	17	12	2	-	95
Всего	54	28	21	14	3	-	120
%	45	23,3	17,5	11,6	2,6	-	100

Из табл. 3 видно, что соотношение девочек и мальчиков 4:1, что согласуется с мировой статистикой.

Табл. 3 демонстрирует, что значительная часть ГКС развивается еще внутриутробно и после рождения ее можно сразу обнаружить на коже

младенца-54 наблюдения (45%). Чем старше становится ребенок, тем вероятность появления ГКС уменьшается, а после 4 мес. отсутствует.

С учетом того, что обращаемость за помощью в клинику была в основном, когда наблюдался быстрый рост образования, т.е. стадия активного роста ГКС, а так же 44 ребенка (37%) родились с уже ГКС на стадии активного роста, 7 (6%)-на стадии инволюции, 2 (2%)-на стадии резидуальных проявлений - обследован 21 пациент (17,5%) на стадии первичных проявлений, 111 (92,5%) пациентов на стадии активного роста, 118 (98,3%)-на начала и выраженной инволюции и 120 пациентов (100%) на стадии резидуальных проявлений.

Сразу после первых признаков возникновения ГКС образование начинало резко увеличиваться по площади и объему и за 1-2 мес. достигало обширных размеров (91 наблюдение -75,8%). И лишь в 20 наблюдениях (16,7%) ГКС увеличивалось медленно, т.е. за 4-6 мес. достигало незначительных размеров. Остальные 9 наблюдений (7,5%) составили пациенты родившиеся с ГКС на стадии инволюции и резидуальных проявлений.

Из анамнеза и собственных наблюдений стадия активного роста в 111 наблюдениях (92,5%) сменялась стадией инволюции ГКС. Остальные 9 наблюдений (7,5%) составили пациенты родившиеся с ГКС на стадии инволюции и резидуальных проявлений. В большинстве случаев в 103 наблюдениях (85,8%) это выражалось в виде побледнения отдельных участков ГКС, уменьшения по площади и объему. В 8 наблюдениях (6,7%), когда были поражены только глубокие ткани, отмечалось медленное уменьшение образования по объему.

Клинически стадия инволюции характеризовалась побледнением в отдельных участках ГКС. Она всегда начиналась в центральных участках, в то время как по периферии очага поражения сохранялся венчик ярко красного окрашивания. В 21 наблюдении (17%) при обширных поражениях отмечено появление бледных оттенков в том месте поражения, где ГКС

первоначально возникла. Процесс инволюции может занимать от 2х до 5 – 7 лет, но, обычно, заканчивается к двум годам. Как правило, стадия активного роста оправдывала свое название и ГКС стремительно увеличивалась в размерах - по площади и объему. В этих наблюдениях, самопроизвольную инволюцию ждать было не оправдано и проводилось медикаментозное лечение, чтобы как можно быстрее остановить бурный рост патологического образования и предотвратить нарушение жизненно важных функций (обструкцию дыхательных путей, сдавление тканей содержимого орбиты, обструкцию ротовой полости или пищеварительного тракта, обструкцию слухового канала, деформацию костей лицевого скелета), «раздавливание» хрящей носа и т.д.

ГКС определялась как одиночная в 53 наблюдениях (45%) и множественная - 66 наблюдений (55%) . Так же ГКС в челюстно-лицевой области у детей располагались как в одном секторе - 63 наблюдения (52,5%), так и в нескольких секторах - 57 наблюдений (47,5%).

По данным анамнеза родителей в 54 наблюдениях (45%) ребенок родился уже с сосудистым образованием, т.е. отмечалось внутриутробное развитие ГКС. Из них на стадии активного роста -44 наблюдения (37%), стадии инволюции- 7 наблюдений (6%), на стадии резидуальных проявлений- 2 наблюдения (2%). Характерно то, что ГКС находясь на той или иной стадии развития завершала свой цикл в формате остальных стадий.

У 21 пациента (17,5%) отмечалось изъязвление обширной ГКС. Ткани ГКС представлены избыточной клеточной массой, которые должны васкуляризоваться. Если темп роста ГКС (клеточной массы) опережает темп васкуляризации, то клетки ГКС начинают некротизироваться. Это проявляется изъязвлением. В данном случае это проявление трофических нарушений из-за гипоксии ткани. После изъязвления происходит рубцевание, что способствует инволюции.

Одним из определяющих моментов в клинической картине ГКС является возможность присутствия ее в различных синдромах. У 11

пациентов (9%) был выявлен PHACES синдром, синдром Патау - 9 наблюдений (8%), фетально-алкогольный синдром-4 наблюдения (3%), в 2 наблюдениях (2%) диагностирован сердечно-кожно-лицевой синдром. Таким образом, ГКС определялась как в составе синдромов в 26 наблюдениях (22%), так и изолированная - у 94 пациентов (78%).

У 31 пациента (26%) наблюдалось поражение только покровных тканей (кожа или/и слизистая оболочка), у 8 пациентов (7%) отмечалось поражение только глубоких тканей (подкожная клетчатка, околоушные железы), у 80 пациентов (67%) были поражены как покровные так и глубокие ткани. Таким образом, ГКС подразделяется на 3 типа: поражены только покровные ткани, поражены только глубокие ткани и смешанный тип, когда поражены покровные и глубокие ткани.

При помощи метода компьютерной капилляроскопии было исследовано 120 пациентов (100%). Выявлено, что от стадии первичных проявлений к стадии активного роста плотность капиллярной сети ГКС и диаметры капилляров значительно увеличивается с 6-8% (норма) до 20-30% и начиная от стадии начала инволюции плотность и диаметры капилляров постепенно снижаются до 7-9%. На стадии резидуальных проявлений плотность капиллярной сети и диаметр артериального отдела приближается к норме, когда посткапиллярная и собирающая вены остаются расширенными за счет оттока крови. Интерстициальное пространство на стадии начальных проявлений прозрачное, на стадии активного роста и стадии начала инволюции отмечается помутнение его. Стадия выраженной инволюции и резидуальных проявлений характеризуется прозрачным интерстициальным пространством.

Всем 120 пациентам (100%) было проведено УЗИ на разных стадиях развития ГКС. Выявлено, что расширенные сосуды выявляются не только в массиве ГКС, но и в подлежащих тканях. Это указывает на то, что собственно ГКС и система её гемодинамического обеспечения являются проявлением единого процесса. Из-за того, что при УЗИ невозможно

визуализировать кровоток в капиллярном сегменте сосудистого русла, этот метод обладает меньшей точностью по сравнению с компьютерной капилляроскопией при определении стадии развития ГКС.

Морфологическое исследование проведено в 28 наблюдениях (33,6%). Гистологическое строение ГКС. В процессе исследования выявлено, что стадия начальных проявлений – это клиническое понятие. С морфологической точки зрения данная стадия соответствует стадии активного роста. Таким образом, на этих двух стадиях наблюдается ярко выраженный экзофитный узел ГКС с четкими границами, ткани ГКС нечетко разделена на 2-3 дольки, прослойками коллагеновой стромы, четко прослеживается питающая артерия, морфологическим субстратом являются капилляры, выстланные пролиферирующим эндотелием. Эндотелиальные клетки гиперплазированы - выглядят «набухшими» с эозинфильной цитоплазмой и круглыми-овальными гиперхромными ядрами. Просвет капилляров точечный, на отдельных участках ГКС не определяется, т.к. закрыт гиперплазированными эндотелиальными клетками. Между капиллярами и интерстициальными клетками видны немногочисленные волокна коллагена и ретикулина.

На стадии начала инволюции определяются нечеткие границы узла ГКС, который разделен на 3-5 долек прослойками коллагеновой стромы. Инволюция начинается с периферии ГКС и захватывает ее центральные отделы. Определяется «питающая» артерия в виде ветвящегося сосуда с мышечной стенкой. Морфологическим субстратом ГКС являются капилляры, выстланные как гиперплазированным, так и уплощенным эндотелием. В инволютивных капиллярах эндотелиальные клетки уплощены - «распластаны» на базальной мембране, которая отчетлива видна. Просвет капилляров расширен, щелевидной формы. В просвете капилляров определяются эритроциты.

Стадия выраженной инволюции отличается от стадии начальной инволюции тем, что количество долек увеличивается до 4-8, инволюция ГКС равномерно захватывает центральные отделы и периферию узла. Морфологическим субстратом ГКС являются капилляры, выстланные

уплощенным эндотелием и остаются лишь немногочисленные капилляры с гиперплазированным эндотелием.

Стадия резидуальных проявлений характеризуется отсутствием узла ГКС. «Питающая» артерия облитерирована. Морфологическим субстратом являются единичные капилляры, выстланные уплощенным эндотелием. Эндотелиальные клетки уплощены - «распластаны» на базальной мембране, которая отчетлива видна. Между капиллярами видны интерстициальные клетки, представленные фибробластами и миофибробластами, а также жировые клетки. Интерстициальные фибробласты и коллагеновая строма составляют 90-95%.

При иммуногистохимическом исследовании ГКС выявлено, что на каждой стадии развития определяется экспрессия CD31, CD34 и фактора VIII и составляет 90-95% клеток, что свидетельствует о сосудистом происхождении данного образования. Иммуногистохимическое исследование стадии начальных проявлений соответствует стадии активного роста. Специфический маркер для ГКС Glut-1 составляет 70-75% клеток, что подтверждает диагноз ГКС. Маркер пролиферации клеток эндотелия Ki-67 -15-25%, что показывает активный рост поражения.

На стадии начала инволюции процентное содержание специфического маркера Glut-1 значительно уменьшилось и составило 10-45%. Отмечается и значительное снижение маркера пролиферации клеток эндотелия Ki-67 -5-15%. Данные сниженные показатели четко определяют стадию начала инволюции.

На стадии выраженной инволюции Glut-1 -3-4% клеток, Ki-67 -2%.

На стадии резидуальных проявлений все показатели приближаются к единице: Glut-1 -1-2% клеток, Ki-67 – менее 1% клеток. Это говорит о полном прекращении инволюции.

У детей при наличии жалоб на затруднение дыхания и при локализации обширной ГКС в нижней трети челюстно-лицевой области и шеи 5 наблюдений (4%) выполнялась фибриноларингоскопия. В 4 наблюдениях (3,3%) диагностировалась надскладковая или подскладковая ГКС,

определялось распространение образования на слизистой дыхательных путей. У 1 пациента (0,7%) выявлена ГКС в области корня языка.

На основании собственных исследований выявлено тринадцать критериев отрицающих определение «гемангиома» для данной группы сосудистых поражений:

1. Строгий временной фактор возникновения т.н гемангиом: либо внутриутробно (54 наблюдения - 45%), либо в первые дни и первые месяцы после рожения (66 наблюдений - 55%)
2. Четко выраженная цикличность развития: стадия активного роста сменяется медленной стадией инволюции (111 наблюдений - 91,6%). Остальные 7 наблюдений (5,8%) составили пациенты, которые родились с ГКС на стадии инволюции и 2 наблюдения (1,6%) - ГКС без сосудистой составляющей с фиброзно-жировым комплексом.
3. Т.н. гемангиомы преимущественно встречаются чаще у девочек (4:1)
4. Излюбленная локализация этой группы сосудистых поражений в челюстно-лицевой области (80%).
5. Наличие типичных мест на лице-в зонах слияния эмбриональных бугров (120 наблюдений - 100%)
6. Множественность поражений (66 наблюдений - 54%)
7. Сочетание наличия сосудистых образований в челюстно-лицевой области и на теле (79 наблюдений - 65,8%)
8. Инволюция в 100% наблюдений (полная или неполная).
9. Разнохарактерность стадии инволюции при множественных поражениях: в одном месте инволюция может идти к завершению, когда в другом-может определяться активный рост поражения.
10. Сосудистый компонент в зависимости от объема поражения может частично замещаться фиброзно-жировыми структурами.
11. При иммуногистохимическом исследовании данной категории сосудистых поражений (т.н. гемангиом) определяется маркер Glut-1, который отсутствует в нормальных сосудах и в доброкачественных

опухолях.

12. Гипоксия плода является предшествующим фактором развития т.н. гемангиом (116 наблюдений - 95%)

13. Отсутствие опухолевой интоксикации.

Гиперплазия кровеносных сосудов-это реактивный опухолеподобный рост ткани, в основе которого лежит пролиферация клеток эндотелия капилляров, инволютирующая на определенном этапе (Рогинский В.В. с соавт., 2011).

Классификация ISSVA (1996) т.н. гемангиом дезориентирует врачей. Это диктует необходимость в тщательном исследовании и анализе данной группы патологии.

Выводы, которые мы смогли сделать в результате собственного исследования определяют эту проблему: Infantile hemangioma, RICH и NICH являются одним и тем же заболеванием, т.е. гиперплазией кровеносных сосудов. Разница заключается в периоде возникновения заболевания ГКС: Infantile hemangioma- это ГКС, которая возникает и проходит очередность стадий после рождения. RICH-это ГКС, возникшая во внутриутробном периоде и прошедшая внутриутробно стадию начальных проявлений и стадию активного роста, а после рождении определяется уже на стадии инволюции или выраженной инволюции. NICH-это ГКС, так же возникшая и прошедшая всю череду стадий во внутриутробном периоде но, в данном случае, наблюдается неполная инволюция, т.е. отмечается фиброзно-жировой компонент. Следовательно, ребенок рождается с ГКС на стадии резидуальных проявлений.

Среди наших 120 пациентов (100%) в 7 наблюдениях (5,8%) отмечалась ГКС, при рождении на стадии инволюции процесса (т.н. RICH), т.н. NICH диагностирована в 2 наблюдениях (1,6%).

На основании собственных проведенных исследований, были подробно описаны клинические проявления ГКС, определено четкое описание ГКС по стадиям процесса, в том числе и при помощи количественной

капилляроскопической и морфологической характеристики. Была достигнута корреляция данных по клиническим, лучевым, морфологическим (гистологическим и иммуногистохимическим), капилляроскопическим методам. Это подтверждает обоснованность концепции о необходимости выделения гиперплазии кровеносных сосудов как самостоятельной нозологической формы, не имеющей отношение к опухолям и необходимость выделить клинические стадии заболевания для выбора адекватной тактики лечения.

Выводы

1. На основании собственных наблюдений выявлено, что предшествующим фактором развития ГКС у детей является гипоксия плода в период гестационного периода матери.
2. По данным собственных наблюдений и анализа литературы выявлено тринадцать признаков, которые доказывают, что т.н детская гемангиома не является опухолью, а представляет собой реактивный опухолеподобный процесс, с инволюцией в 100% наблюдениях. Главные из них - нарушения периода гестации (95% наблюдений) и инволюция очагов поражения. Соответственно, термин «гемангиома» не правомочно использовать для данного вида патологии.
3. На основании клинических, компьютерно-капилляроскопических и морфологических методов исследования установлено, что Infantile hemangioma (детская или инфантильная гемангиома) и Rapidly Involuting Congenital Hemangioma –RICH (врожденная быстро инволютирующая гемангиома) не являются опухолью, а представляют собой ГКС, которая проходит поочередно все стадии развития. RICH-это ГКС, которая возникает во внутриутробном периоде, проходя некоторую последовательность стадий во внутриутробном периоде, а после рождения ребенка завершает свое развитие оставшейся последовательностью стадий.
4. На основании клинических и морфологических методов исследования установлено, что Noninvoluting Congenital Hemangioma –NICH (врожденная

неинволютирующая гемангиома) является ГКС, которая все стадии своего развития прошла внутриутробно и в связи с неполной инволюцией (сохранен фиброзно-жировой компонент) после рождения ребенка определяется на стадии резидуальных проявлений.

5. УЗИ должно использоваться при постановки диагноза ГКС с целью дифференциальной диагностики сосудистых аномалий, а так же для определения объема и топографии патологического образования, что необходимо при принятии решения о хирургическом вмешательстве. Изменения гемодинамики в зоне ГКС позволяют получить косвенное представление об инволютивных процессах, что может быть важным при оценке состояния ГКС глубокого залегания.

6. Клинические методы исследования с использованием данных компьютерной капилляроскопии (плотность капиллярной сети, диаметр капилляров в артериальном и венозном отделе, состояние интерстициального пространства) и сопоставление этих данных с материалами морфологических и иммуногистохимических исследований доказывают правомочность выделения стадий развития ГКС.

7. Морфологические исследования (гистологические и иммуногистохимические) выявили, идентичное соответствие количественных показателей данных методов на стадиях начальных проявлений и активного роста. Однако, при клиническом методе исследования эти стадии разграничиваются и определяются возрастом ребенка, временем возникновения заболевания, цветом и размером образования.

8. Иммуногистохимические исследования показали: в отличии от общепринятого мнения процентное содержание специфического маркера для ГКС Glut-1 меняется в зависимости от стадии процесса. На стадии начальных проявлений и активного роста его процентное содержание составляет 70-75%, на стадии начала инволюции-10-45%, на стадии выраженной инволюции – 3-4% и в резидуальной стадии Glut-1 лишь 1-2%,

что наряду с другими иммуногистохимическими показателями (CD-31, CD-34, фактор 8 (WF), Ki-67) помогает диагностировать заболевание и определить его стадию.

Практические рекомендации

1. Для постановки диагноза и определения тактики ведения пациентов с ГКС у матери необходимо тщательно собрать анамнез о гестационном периоде и развитии данной сосудистой патологии. Четко определить локализацию, стадию процесса, распространенность в тканях. Необходимо выяснить, одиночная или множественная ГКС, имеются ли нарушения функций пораженных ГКС органов, эстетические нарушения.
2. Для определения стадии развития ГКС наряду с клиническим методом исследования и мониторинга процесса самопроизвольной инволюции целесообразно использовать неинвазивный метод компьютерной капилляроскопии. На начальной стадии заболевания клинического наблюдения-компьютерная капилляроскопия осуществляется с интервалом в 2 недели, далее один раз в 2 месяца.
3. УЗ исследование ГКС должно использоваться при постановке диагноза сосудистого поражения, главным образом с целью дифференциальной диагностики ГКС- мальформации, опухоли. В определении стадии развития ГКС УЗ исследование предоставляет меньшую ценность, чем компьютерная капилляроскопия, однако, является актуальным при ГКС глубокого залегания.
4. В затруднительных случаях постановки диагноза и определения тактики ведения пациента при помощи клинического метода исследования - допустимо прибегать к морфологическому методу: гистологическому и иммуногистохимическому (CD-31, CD-34, фактор 8, Ki-67, Glut-1) исследованию.
5. КТ с контрастированием показано в редких случаях для определения характера поражения и точной топографии сосудистого образования, что значительно облегчает ориентиры во время хирургического вмешательства.

6. При локализации ГКС в нижней трети лица и шеи, а так же при предъявлении жалоб на затрудненное дыхание необходима консультация ЛОР-специалиста и проведение фиброларингоскопии с целью исключения над- и подскладковой ГКС.

7. Тщательное обследование пациента позволяет выявить синдромы, в которых одним из симптомов является ГКС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

1. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Бокерия Е.Л., Тимофеева М.Ю., Репина Э.А., Кузьменкова Л.О., Кисленко О.А. Новый взгляд на применение препарата «Пропранолол» при инфантильных гемангиомах у детей // Материалы X Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, 18-20 октября, 2011. - С.132.

2. Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близиюков О.П., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Мустафина Ф.Н., Репина Э.А., Абрамова Е.А. Диагностика и клиничко-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области// Стоматология.-М.,2012. Специальный выпуск к XXI европейскому конгрессу Ассоциации черепно-челюстно лицевой хирургии(ЕАСМФС 2012).С.17-27

3. Мустафина Ф.Н.,Кречина Е.К., Рогинский В.В., Близиюков О.П., Абрамова Е.А., Кузьменкова Л.О., Репина Э.А., Баранов В.В. Некоторые аспекты патогенеза сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей по данным компьютерной капилляроскопии и морфологии// Стоматология. -М.,2012. Специальный выпуск к XXI европейскому конгрессу Ассоциации черепно-челюстно лицевой хирургии(ЕАСМФС 2012).С.27-31.

4. Рогинский В.В., Репина Э.А., Котлукова Н.П., Солдатовский Ю.Л., Павелко Г.А., Кузьменкова Л.О., Тимофеева М.Ю., Абрамова Е.А. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и

результаты собственных исследований// **Стоматология. -М.,2012. Специальный выпуск к XXI европейскому конгрессу Ассоциации черепно-челюстно лицевой хирургии(ЕАСМФС 2012).С.32-41.**

5. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю., Кисленко О.А., Рыбалко Н.А., Крутова А.В., Репина Э.А., Кузьменкова Л.О. Применение пропранолола для лечения гиперплазии кровеносных сосудов (т.н. инфантильных гемангиом) у детей раннего возраста // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 24-27 февраля 2012. - С. 374.

6. Репина Э.А., Рогинский В.В., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Кузьменкова Л.О., Тимофеева М.Ю.Тактика лечения детей с гиперплазиями кровеносных сосудов (т.н. инфантильных гемангиом) в челюстно-лицевой области // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 24-27 февраля 2012. - С. 637.

7. Кузьменкова Л.О., Репина Э.А. Диагностика и клинικο-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области // Материалы III научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы стоматологии», Стоматология. - 2012.- Том 91, N 5. - С.61.

8. Репина Э.А., Кузьменкова Л.О. Тактика лечения детей с гиперплазиями кровеносных сосудов (инфантильными гемангиомами) в челюстно-лицевой области // Материалы III научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы стоматологии», Стоматология. -2012.- Том 91, N 5. - С.62.

9. Репина Э.А., Рогинский В.В., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Кузьменкова Л.О. Тактика лечения детей с гиперплазиями кровеносных сосудов в челюстно-лицевой области // Сборник статей Всероссийской научно-практической и образовательной конференции «Актуальные вопросы стоматологии», Уфа, 7-8 июня 2012 г. – С. 77.

10. Кузьменкова Л.О., Рогинский В.В., Близиюков О.П., Надточий А.Г., Репина Э.А. Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей (инфантильных гемангиом) в челюстно-лицевой области // Сборник статей Всероссийской научно-практической и образовательной конференции «Актуальные вопросы стоматологии», Уфа, 7-8 июня 2012 г. – С. 60.
11. Repina E., Roginskiy V., Kuzmenkova L., Nadtochiy A., Kotlukova N., Timofeeva M. Treatment approaches in children with blood vessels hyperplasia (i.e. infantile haemangioma) in maxilla-facial region // Abstract Book, 21. Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Dubrovnik, Croatia, 11-15 September 2012. – P.96.
12. Kuzmenkova L., Roginskiy V., Bliznyukov O., Repina E. Diagnostics, clinical and morphological features of blood vessel hyperplasia in maxilla-facial area in children // Abstract Book, 21. Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Dubrovnik, Croatia, 11-15 September 2012. – P.96.
13. Морфо-функциональная оценка микроциркуляторного русла кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей с гиперплазиями (т.н. инфантильными и врожденными гемангиомами) / Мустафина Ф.Н., Шавлохова Е.А., Рогинский В.В., Близиюков О.П., Кречина Е.К., Репина Э.А., Кузьменкова Л.О. // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-17 февраля 2013. - С. 434.
14. Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей (т.н. инфантильных и врожденных гемангиом) в челюстно-лицевой области / Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близиюков О.П., Надточий А.Г., Репина Э.А., Горбонос В.А., Мустафина Ф.Н., Шавлохова Е.А., Пальтова С.Ю. // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-17 февраля 2013. - С. 434.

15. Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близиюков О.П., Надточий А.Г., Котлукова Н.П., Мустафина Ф.Н., Репина Э.А., Абрамова Е.А. Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области// Стоматология. -М.,2013. Специальный выпуск к XVII съезду педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- С.19-28.
16. Мустафина Ф.Н.,Кречина Е.К., Рогинский В.В., Близиюков О.П., Абрамова Е.А., Кузьменкова Л.О., Репина Э.А., Баранов В.В. Некоторые аспекты патогенеза сосудистых поражений челюстно-лицевой области у детей по данным компьютерной капилляроскопии и морфологии// Стоматология. -М.,2013. Специальный выпуск к XVII съезду педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- С.29-33.
17. Рогинский В.В., Репина Э.А., Котлукова Н.П., Солдатский Ю.Л., Павелко Г.А., Кузьменкова Л.О., Тимофеева М.Ю., Абрамова Е.А. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и результаты собственных исследований// Стоматология. -М.,2013. Специальный выпуск к XVII съезду педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- С.34-43