

Размышления о биологической сущности инфантильных гемангиом

А.Г. Надточий¹, В.В. Рогинский¹, А.С. Григорьян¹, А.В. Ковязин²

¹ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии” Минздравсоцразвития России, г. Москва

²ГБОУ ВПО “Российский университет дружбы народов”, г. Москва

Термин “гемангиома” был предложен Р. Вирховым в 1863 г. Ему же принадлежит и первая систематизация гемангиом, которые он разделял по их макроскопическому строению на простые, кавернозные и ветвистые [1]. Позже появился ряд классификаций, учитывающих анатомические особенности сосудистого поражения, глубину его распространенности, микроскопическую картину превалирующих сосудов, сочетание различных гистологических типов опухолевых клеток. Однако в основе своей эти классификации все равно опирались на классификацию Р. Вирхова. Примером в этом отношении могут служить распространенные в нашей стране классификации С.Д. Терновского (1959) [1], Н.И. Кондрашина (1963) [2], Ю.Ф. Исакова и Ю.А. Тихонова (1974) [3, 4], которые представлены ниже.

Классификация гемангиом
С.Д. Терновского

- 1) Простая гемангиома (на поверхности кожи)
- 2) Кавернозная гемангиома (располагается под кожей)
- 3) Комбинированная гемангиома (имеет кожную и подкожную части)
- 4) Смешанная гемангиома (состоит из различных тканей)

Классификация гемангиом

Н.И. Кондрашина

- 1) Простая (плоская) гемангиома
- 2) Кавернозная гемангиома
- 3) Ветвистая гемангиома
- 4) Комбинированная гемангиома (состоящая из простой и кавернозной, кавернозной и ветвистой)
- 5) Смешанная гемангиома (состоит из различных тканей)

Классификация гемангиом

Ю.Ф. Исакова и Ю.А. Тихонова

- 1) Капиллярная (простая) гемангиома
- 2) Кавернозная гемангиома
- 3) Комбинированная гемангиома (состоящая из простой и кавернозной)
- 4) Смешанная гемангиома (состоит из различных тканей)

Следует отметить, что эти классификации не отражают биологической сущности сосудистых поражений, что может повлечь за собой неадекватную тактику лечения.

Прорыв в понимании биологической сущности гемангиом был определен основополагающими исследованиями Mulliken J.B., Glowacki J., результаты которого были опубликованы в 1982 г. [5]. Авторы доказали, что в биологическом отношении гемангиомы неоднородны: у части гемангиом

А.Г. Надточий – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник диагностической группы ФГБУ ЦНИИСиЧЛХ МЗ и СР РФ. В.В. Рогинский – д.м.н., профессор, руководитель отдела детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ ЦНИИСиЧЛХ МЗ и СР РФ. А.С. Григорьян – д.м.н., профессор, заведующий отделом общей патологии ФГБУ ЦНИИСиЧЛХ МЗ и СР РФ. А.В. Ковязин – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО РУДН.

Адрес для корреспонденции: 119991 г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16, ЦНИИСиЧЛХ, диагностическая группа. Надточий Андрей Геннадиевич. Тел.: (499) 246-33-86. E-mail: naggan@mail.ru

клетки эндотелия обладают выраженной пролиферативной активностью (и по этому признаку их можно отнести к опухолям), а у другой части гемангиом пролиферативная активность эндотелия отсутствует (и по этому признаку их можно отнести к порокам развития).

Данная концепция легла в основу новой – биологической – классификации сосудистых поражений, принятой в 1996 г. на XI Римском симпозиуме Международного общества по изучению сосудистых аномалий (*International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)*) [6] (приводится ниже).

Первая “биологическая” классификация сосудистых аномалий (*The first “biological” classification of vascular anomalies*)

Сосудистые опухоли (*Vascular tumors*)

Инфантильная гемангиома (*Infantile hemangioma*)

Сосудистые мальформации (*Vascular malformations*)

Низкоскоростные сосудистые мальформации (*Slow-flow vascular malformations*):

Капиллярная мальформация (*Capillary malformation (CM)*)

Венозная мальформация (*Venous malformation (VM)*)

Лимфатическая мальформация (*Lymphatic malformation (LM)*)

Высокоскоростные сосудистые мальформации (*Fast-flow vascular malformations*):

Артериальная мальформация (*Arterial malformation (AM)*)

Артериовенозная фистула (*Arteriovenous fistula (AVF)*)

Артериовенозная мальформация (*Arteriovenous malformation (AVM)*)

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

Сосудистые опухоли (*Vascular tumors*)

Инфантильная гемангиома (*Infantile hemangioma*)

Врожденная гемангиома (*Congenital hemangioma*)

(Быстро инволютирующая врожденная гемангиома (*Rapidly involuting congenital hemangioma – RICH*))

(Неинволютирующая врожденная гемангиома (*Noninvoluting congenital hemangioma – NICH*))

Пучковая капиллярная ангиома (*Tufted angioma*)

Капошиформная гемангиоэндотелиома (*Kaposiform hemangioendothelioma*)

Веретенноклеточная гемангиоэндотелиома (*Spindle cell hemangioendothelioma*)

Другие, редкие гемангиоэндотелиомы (*Other, rare hemangioendotheliomas*)

(эпителиоидная, композитная, ретиформная, полиморфная, опухоль Дабска, лимфангиоэндотелиома и др.) (*epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendothelioma, etc.*)

Приобретенные кожные сосудистые опухоли (*Dermatologic acquired vascular tumors*)

(пиогенная гранулема, мишенеобразная гемангиома, гломерулоидная гемангиома, микровенулярная гемангиома и др.) (*pyogenic granulema, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.*)

Сосудистые мальформации (*Vascular malformations*)

Низкоскоростные сосудистые мальформации (*Slow-flow vascular malformations*):

Капиллярная мальформация (*Capillary malformation (CM)*)

Винное (портвейновое) пятно (*Portwine stain*)

Телеангиоэктазия (*Teleangiectasia*)

Ангиокератома (*Angiokeratoma*)

Венозная мальформация (ВМ) (*Venous malformation (VM)*)

Спорадическая ВМ (*Common sporadic VM*)

Синдром Бина (*Bean syndrome*)

Наследственная с поражением кожи и слизистых ВМ (*Familial cutaneous and mucosal VM (VMCM)*)

Гломувенозная мальформация – гломангиома (*Glomuvenous malformation – glomangioma (GVM)*)

Синдром Маффуччи (*Maffucci syndrome*)

Лимфатическая мальформация (*Lymphatic malformation (LM)*)

Высокоскоростные сосудистые мальформации (*Fast-flow vascular malformations*):

- Артериальная мальформация (*Arterial malformation (AM)*)
- Артериовенозная фистула (*Arteriovenous fistula (AVF)*)
- Артериовенозная мальформация (*Arteriovenous malformation (AVM)*)
- Сложные комбинированные сосудистые мальформации (*Complex-combined vascular malformations*)

Согласно этой классификации все сосудистые поражения (или сосудистые аномалии (по терминологии *ISSVA*)) делятся на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. В пояснении к классификации конспективно приводятся основные отличительные признаки сосудистых опухолей (гемангиом) и сосудистых мальформаций. Гемангиома – определенный биологический тип опухоли; не всегда выявляется при рождении; появляется на первых неделях жизни ребенка; быстро развивается в раннем младенческом периоде из-за пролиферации эндотелия; подвергается медленному спонтанному разрешению в детском возрасте. Сосудистая мальформация – врожденное структурное нарушение; может не иметь клинических проявлений к моменту рождения; нормальный темп роста и число делений клеток эндотелия; увеличивается пропорционально росту тела; не подвергается спонтанной инволюции. Соответственно морфологии сосудов и скорости кровотока сосудистые мальформации подразделяются на низкоскоростные (капиллярные, венозные, лимфатические) и высокоскоростные (артериальные, артериовенозные) [7].

Данные о частоте встречаемости сосудистых поражений варьируют в весьма широком диапазоне: от 1 : 1200 – 1 : 500 до 1 : 100 – 1 : 50 новорожденных. При этом отмечено, что среди новорожденных европеоидной расы данный вид патологии встречается чаще, чем среди афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов. В дополнение к тем гемангиомам, которые были выявлены при рождении, в течение первого года жизни количество гемангиом значительно увеличивается из-за появления новых сосудистых поражений, отсутствовавших или не имевших клинических проявлений в момент рождения ребенка. Таким образом, частота встречаемости со-

судистых поражений у детей в возрасте 1 года возрастает до 10–12% [8–18].

В области лица и шеи встречается до 60–80% сосудистых поражений. При этом у 25–30% пациентов с гемангиомами лица имеются сосудистые поражения и других областей тела. У 80% пациентов имеются множественные поражения в области лица и шеи. У девочек гемангиомы встречаются в 3–7 раз чаще, чем у мальчиков [7–9, 17–25].

Наиболее часто встречающимся вариантом поражения – более 90% от всех гемангиом – является так называемая инфантильная гемангиома (ИГ), имеющая ряд характерных клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей. Клинически ИГ характеризуется четкой периодичностью развития: фаза бурного роста (у 1/3 пациентов начинается из врожденной сосудистой метки – телеангиоэктазии, сосудистой точки, звездочки или пятна), начинающаяся в первые 1–3 нед жизни ребенка и продолжающаяся до 3–5 мес; фаза “плато” – замедление и остановка роста на 4–6 мес; последующая постепенная инволюция с 6–9 мес в течение нескольких месяцев или даже лет [4, 6–12, 23, 25].

Обычно к 3–4 мес ИГ достигает 80% своего конечного объема. К 5 мес около 80% ИГ завершают фазу роста, однако процесс роста ИГ может растянуться до 9–12 мес, а первые признаки инволюции – появиться лишь после 12 мес [12]. Инволюция ИГ течет медленно и к 2–3 годам завершается у 30% пациентов, к 5–7 годам – у 50–80% и к 9 годам – у 90% [12, 15, 16, 26–28]. В результате инволюции происходит фиброзно-жировое замещение тканей ИГ, у 20–50% пациентов образуются выраженные рубцы. У 10% пациентов инволюция может быть неполной с сохранением резидуальных сосудистых элементов [10, 12, 26].

Еще одной характерной особенностью ИГ является наличие четко определенных факторов риска возникновения. Кроме пола и расовой принадлежности, упомянутых ранее, к факторам риска по возникновению ИГ относятся: недоношенность плода, гипотрофия плода, плацентарная недостаточность (предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия, плацентит), проблемы вынашивания беременности с медикаментозным ее сохранением, внутриволо-

стные инвазивные диагностические вмешательства (биопсия трофобласта), многоплодная беременность, возраст матери (более 35 лет), беременность после экстракорпорального оплодотворения [5–7, 10–12, 18, 21–24, 27, 28]. Так, например, в 2005 г. в США среди 15% недоношенных новорожденных (50 000 детей) были выявлены одиночные или множественные ИГ, в группе новорожденных с весом от 3 000 до 3 500 г риск возникновения ИГ повышался на 29% на каждые 500 г дефицита веса [23]. Среди недоношенных новорожденных с весом менее 1 000 г ИГ встречается у 20–22% детей [7, 12, 27, 28].

Высокая частота встречаемости ИГ, шокирующие темпы развития сосудистого образования на лице новорожденного, неоднозначность прогноза развития заболевания и неопределенность отношения к тактике ведения пациента – все это издавна приковывало внимание к этому заболеванию и диктовало необходимость изучения патоморфологии гемангиом. Если до 1980-х гг. патоморфологические исследования базировались исключительно на оптической и электронной микроскопии, то в последние десятилетия широко применяются иммуногистохимические методы исследования, позволяющие изучить метаболические процессы на тканевом, клеточном и молекулярном уровне. Выявлено, что для ИГ в фазу быстрого роста характерно увеличение метаболизма в клетках эндотелия (экспрессия белка-транспортера глюкозы *GLUT-1*), нарастание фактора роста эндотелия (*VEGF*) и фактора роста фибробластов базальной мембраны (*bFGF*), активизация пролиферации клеток эндотелия (экспрессия маркеров *PCNA* и *LYVE-1/CD31*) [7, 10, 12, 18, 29–31].

Процесс мобилизации клеток эндотелия, необходимый для их перемещения (инвазии) в окружающие ткани, обеспечивается активизацией коллагеназы-IV (которая разрушает коллаген-IV – основной компонент базальной мембраны) и урокиназы, а также снижением активности тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (*TIMP-1*), которая расщепляет межклеточный матрикс [6]. Угнетение процессов апоптоза развивающихся сосудов подтверждается снижением активности тучных клеток в фазу быстрого роста ИГ [6, 30].

Таким образом, рост ИГ является результатом пролиферации не только клеток эндотелия, но и всего комплекса тканей капиллярной стенки, с активизацией биологических механизмов поддержки ангиогенеза. Этим развитие ИГ напоминает формирование плаценты, которая является биологической моделью сосудистой гиперплазии. Более того, исследователи находят значительное сходство морфологических, фенотипических и иммуногистохимических характеристик плаценты и ИГ: экспрессия *GLUT-1*, мерозина, антигена *Lewis Y*, *FcY receptor II* [6, 32]. Столь значительное сходство ИГ и плаценты легло в основу плацентарной теории возникновения ИГ, согласно которой ИГ является результатом заноса (миграции) клеток плаценты в ткани плода.

Фаза инволюции ИГ характеризуется инверсией большинства иммуногистохимических показателей. Исключение составляют лишь сохраняющаяся высокая экспрессия *bFGF*, характеризующая продолжающееся развитие фиброзной ткани базальных мембран формирующихся капилляров, и высокий уровень урокиназы, указывающий на активную перестройку соединительной ткани.

Следует отметить, что в фундаментальной работе Н.П. Лебковой, А.А. Кодрян (1977) [26] при электронно-микроскопическом изучении ИГ были получены результаты, которые полностью подтверждаются современными иммуногистохимическими исследованиями. Были определены повышенное количество митозов и наличие пролиферации всех клеточных элементов сосудистой стенки, формирование капиллярной стенки обычного строения, развитие коллагена и утолщение базального слоя капиллярной стенки с возрастом пациента, уменьшение просвета капилляра и гибель эндотелия с переходом в склероз, изначальное наличие в гемангиоме признаков регресса.

Таким образом, накопленные в научной литературе сведения о клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностях ИГ заставляют усомниться в том, что ИГ является истинной опухолью, и требуют переосмысления имеющихся сведений.

За период с 1990 по 2011 гг. нами проконсультированы и приняты под наблюдение и лечение 1 247 пациентов с сосудистыми



Рис. 1. Пациент Л., 6 мес. ИГ лобной области справа (очаговая форма).



Рис. 2. Пациент Т. Динамика развития ИГ в области корня носа. Возраст 8 мес. (на врезке – возраст 5 дней).

поражениями челюстно-лицевой области и шеи. Из этой группы произведена выборка 528 пациентов с характерными клиническими проявлениями ИГ челюстно-лицевой области в возрасте от 14 дней до 2,5 лет. Из них 129 мальчиков и 399 девочек.

У 362 пациентов (68,6%) ИГ располагалась только на лице, из них у 281 пациента (77,6%) имелось очаговое поражение и у 81 пациента (22,4%) – сегментарное поражение лица. У 97 пациентов (18,4%) имелись множественные сосудистые поражения на лице и волосистой части головы. У остальных 69 пациентов (13,1%) сосудистые поражения лица сочетались с наличием сосудистых образований на туловище и конечностях (рис. 1–4).

Очаговая ИГ на лице наиболее часто локализовалась в околоушно-жевательной области (89 пациентов – 31,7%), далее в щечной области (47 пациентов – 16,7%), области кончика носа (36 пациентов – 12,8%), области корня носа (31 пациент – 11,0%). Поражение других отделов лица при очаговой форме ИГ (лоб, губы, подбородок, подглазничная и височная области) встречалось реже.

На момент обращения 163 пациента (30,9%) не получали какого-либо лечения, остальным пациентам в различных лечеб-

ных учреждениях проводилось хирургическое, склерозирующее, медикаментозное, лучевое или комбинированное лечение.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое обследование и стандартное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием кровотока и импульсно-волновой доплерографией. Патогистологическое исследование резецированного или биопсийного материала проведено у 106 пациентов, из них у 36 больных, не получавших ранее никакого лечения.

23 первичным пациентам проведено иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии следующих маркеров: белка-транспортера глюкозы *GLUT-1*, маркера пролиферации белка *Ki67*, эндотелиального гликопротеида *CD31* и онкомаркера *p53*.

Клинически ИГ характеризовалась бурным ростом сосудистого образования, который начинался на 2–3 нед жизни новорожденного и достигал максимума к 4–6 мес. Именно в этом возрастном интервале родители впервые обращались к врачу.

Типичной для ИГ эхографической картиной являлось наличие большого количества расширенных сосудов с пульсирующим кровотоком различного скоростного диапазона (от низкоскоростного (до 7 см/с) до высоко-



Рис. 3. Тот же пациент, что на рис. 2, в возрасте 8 мес. Множественные сосудистые пятна в поясничной области.



Рис. 4. Пациент А., 3 мес. ИГ правой половины лица (сегментарная форма).

скоростного (более 20 см/с)) и с низкими значениями показателей резистентности (рис. 5). При этом расширенные сосуды выявляются не только в массиве ИГ, но и в подлежащих тканях. Совокупность этих доплерографических признаков характеризует значительное увеличение притока крови к ИГ и ее ранний сброс в венозное русло, что свидетельствует о наличии функционирующих артериовенозных анастомозов.

Несмотря на то, что развитость активно функционирующей сосудистой сети в различных областях лица не была одинаковой (наибольшее количество сосудов наблюдалось в околоушно-жевательной области), по своей сути гемодинамические проявления в зоне ИГ были сходными (рис. 6).

Визуализация кровотока в клинически выраженном капиллярном компоненте ИГ не является необходимым условием эхографической диагностики ИГ. Существенно более важной задачей исследования является выявление и определение выраженности гемодинамической поддержки сосудистого поражения.

Наличие и активное функционирование развитой сосудистой сети не только внутри ИГ, но и в окружающих (в первую очередь подлежащих) тканях указывают на то, что собственно ИГ и система ее гемодинамического обеспечения являются проявлением единого процесса. ИГ в своей клинически выявляемой капиллярной части является лишь поверхностным компонентом общей реакции сосудистого русла в данном сосу-

дистом сегменте. Это мнение подкрепляется еще и тем, что вышеуказанные гемодинамические особенности ИГ выявляются как в фазу ее активного роста, так и в фазы стабилизации (“плато”) и инволюции, то есть напрямую не коррелируют с активностью метаболических процессов в ИГ, но являются ее постоянным сопровождением. Таким образом, ультразвуковые характеристики ИГ указывают на комплексность поражения, что заставляет усомниться в опухолевой природе ИГ и требует поиска иного объяснения биологической сущности данного типа сосудистого поражения.

При гистоморфологическом исследовании наблюдается связь гистологической картины с фазой развития ИГ: пролиферация эндотелиальных клеток и формирование множественных сосудистых каналов отмечаются в фазу активного роста (рис. 7), нарастание продуктивных процессов – в фазу “плато”, редукция сформированных сосудов с развитием склероза и липоматоза – в фазу инволюции.

После редукции сосудистой сети в тканях ИГ можно наблюдать резидуальные сосудистые структуры и расширенные сосуды, возможно играющие роль шунтов, участвующих в регуляции кровотока в области поражения (рис. 8).

Проведенные иммуногистохимические исследования препаратов ИГ показали выраженную экспрессию белка-транспортера глюкозы *GLUT-1*, белка-индикатора пролиферативной активности клеток *Ki67*) и мар-

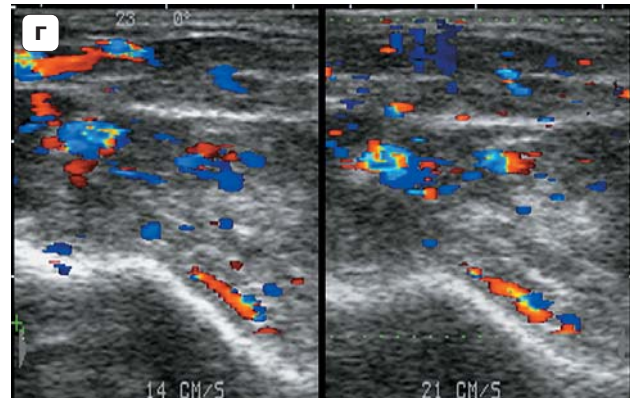
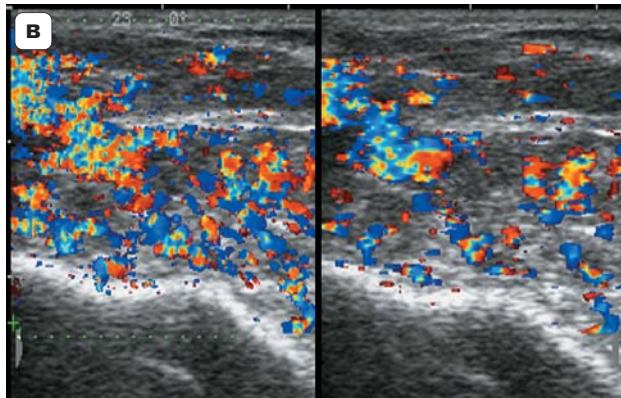


Рис. 5. Пациент П., 3 мес. ИГ в глубоких отделах правой околоушно-жевательной и височной областей. а, б – внешний вид пациента. в, г – при цветовом доплеровском картировании кровотока в различных скоростных диапазонах выявляется высокоинтенсивный и высокоскоростной кровотоки в массиве ИГ и окружающих тканях. д – при импульсно-волновой доплерографии определяется низкий индекс резистентности.

кера эндотелиальных клеток *CD31*. Достоверного повышения значений онкомаркера *p53* не было выявлено (рис. 9).

Полученные результаты свидетельствуют о повышении метаболической и пролиферативной активности во всех тканях ИГ в целом, в том числе в эндотелии, без их опухолевой трансформации.

Итак, если ИГ не является сосудистой опухолью (как она позиционируется в биологической классификации *ISSVA-1996*), то какова же ее биологическая сущность? По данным ряда исследователей, ИГ имеет значительное гистологическое и иммуногистохимическое сходство с плацентой [6, 32]. Однако это не доказывает их непосредственную связь. Согласно плацентарной теории возникновения ИГ является результатом миграции клеток плаценты. Это сходство, вероятнее всего, может рассматриваться как проявление общности биологических механизмов, запускающих процесс формирования плаценты и развития ИГ, а также общности их биологического развития.

Так, с биологической точки зрения, инициирующим фактором развития плаценты является относительная метаболическая гипоксия эмбриона (а позже – плода), которая компенсируется формированием специфической сосудистой сети за счет гиперплазии сосудов. Эта гиперплазия сосудов при развитии плаценты является ярчайшим примером отработанного в течение миллионов лет эволюции биологического механизма компенсации гипоксического состояния тканей.

Если встать на позицию биологической близости ИГ и плаценты (ИГ как вариант сосудистой гиперплазии), становятся легко объяснимыми многие клинические особенности возникновения и развития ИГ, которые невозможно объяснить с позиции “ИГ – сосудистая опухоль”.

Так, например, подавляющее большинство факторов риска по возникновению ИГ (перечисленные ранее недоношенность и гипотрофия плода, плацентарная недостаточность и медикаментозное сохранение беременности, внутриутробные инвазивные диагностические вмешательства, многоплодная беременность, возраст матери более 35 лет и беременность после экстракорпорального оплодотворения) свиде-

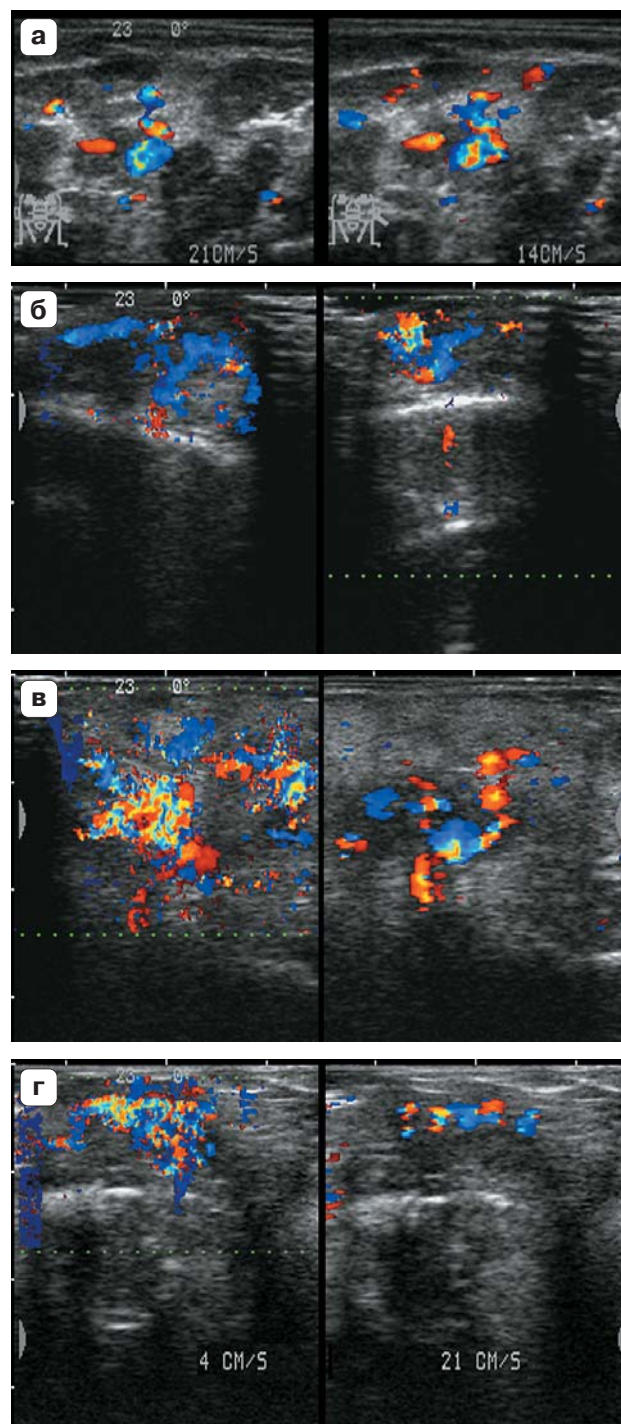


Рис. 6. Гемодинамика в ИГ различной локализации. а (пациент А., 4 мес) – сосудистая гиперплазия околоушно-жевательной области. б (пациент Г., 8 мес) – сосудистая гиперплазия корня носа. в (пациент Л., 1 года 4 мес) – сосудистая гиперплазия щечной области. г (пациент К., 6 мес) – сосудистая гиперплазия верхней губы.

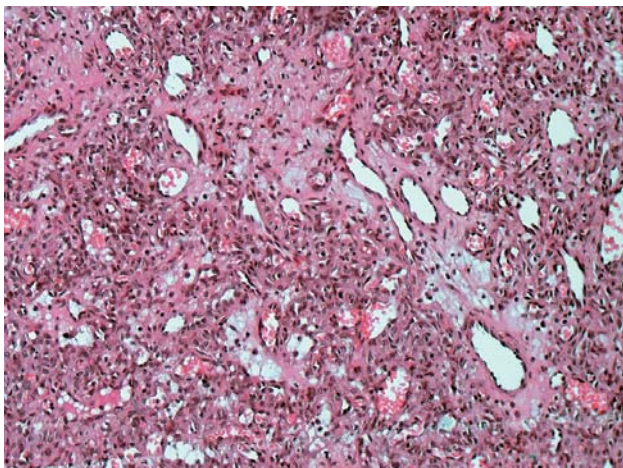


Рис. 7. Микрофотограмма (×200). Окраска гематоксилином и эозином. ИГ в фазе пролиферации. Интенсивное развитие клеточной паренхимы сосудистого образования затрудняет его гистологическую верификацию с истинной сосудистой опухолью.

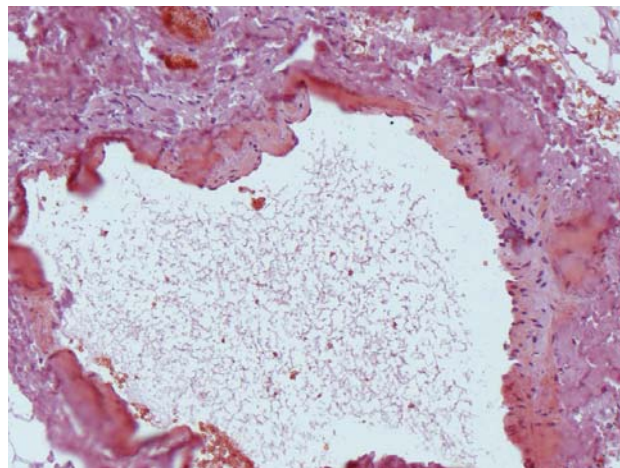


Рис. 8. Микрофотограмма (×200). Иммуногистохимическое исследование. Крупная сосудистая полость на периферии инволютирующей ИГ. Выраженная экспрессия белка-индикатора пролиферативной активности клеток *Ki67*.

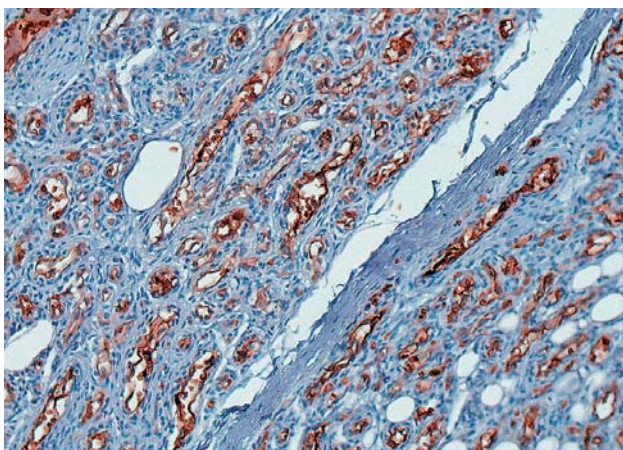


Рис. 9. Микрофотограмма (×200). Иммуногистохимическое исследование. ИГ в фазу “плато” – выраженная экспрессия белка-транспортера глюкозы *GLUT-1*.

тельствует, в сущности, о возможной гипоксии плода.

Находясь на позиции “ИГ – сосудистая гиперплазия”, легко объяснить характерные для ИГ излюбленные локализации на лице – в периферических отделах эмбриональных бугров, которые являются наиболее активно развивающейся зоной, обеспечивающей рост и в дальнейшем – слияние бугров. Поэтому именно периферическая зона эмбриональных бугров, как метаболически наиболее активная, является наиболее чувствительной к гипоксии плода,

и именно в ней можно ожидать развитие реактивной сосудистой гиперплазии, направленной на компенсацию гипоксии. То есть, ИГ, возникая в периферической зоне эмбрионального бугра, может располагаться либо вблизи зоны слияния бугров (например, околоушно-жевательная, щечная и подглазничная области, корень носа и т.д.), либо в периферической оконечности бугра (например, кончик носа).

Множественность поражения, свойственная ИГ, также является весомым аргументом в пользу не опухолевого, но гиперпластического происхождения данного вида патологии.

Патоморфологические и иммуногистохимические исследования позволили выявить, что для ИГ характерна пролиферация всех элементов сосудистой стенки: и эндотелия (экспрессия маркеров *VEGF*, *PCNA* и *LYVE-1/CD31*), и базальной мембраны (экспрессия маркера *bFGF*). В результате образуются структурно полноценные капилляры, что подтверждает мнение о том, что ИГ является сосудистой гиперплазией, а не опухолью.

Пролиферацию капилляров ИГ обеспечивает комплекс тканевых реакций, направленных на освобождение и перемещение в окружающие ткани клеток эндотелия (активизация коллагеназы-IV и урокиназы, а также снижение активности *TIMP-1*). Это соответствует обычному биологичес-

кому механизму развития капиллярного русла и подтверждает мнение о том, что ИГ является сосудистой гиперплазией, а не опухолью.

Высокий (и меняющийся в зависимости от фазы развития ИГ) уровень экспрессии *GLUT-1* отнюдь не является признаком опухолевого роста, но лишь отображает уровень метаболической активности клеток эндотелия и совершенно не противоречит утверждению, что ИГ – сосудистая гиперплазия.

Важно, что в ИГ формируются не только структурно, но и функционально полноценные капилляры – с β -адренорецепторами и фибромиоцитами. Подтверждением этого является быстрая (в течение 24 ч) ответная реакция ИГ на прием пропранолола (неспецифического β -адреноблокатора), отмеченная всеми исследователями [33–36]. Этот факт также является подтверждением позиции, что ИГ является не опухолью, но сосудистой гиперплазией.

Таким образом, существуют весьма убедительные аргументы в пользу того, что ИГ является не сосудистой опухолью, а совершенно иным биологическим типом – сосудистой гиперплазией. Именно этим логично объясняется основная особенность ИГ – цикличность ее развития: бурное развитие избыточной сети полноценных капилляров в ответ на тканевую гипоксию и регрессия капилляров после компенсации гипоксического состояния.

Исходя из этого, современная классификация сосудистых аномалий должна предусматривать изначальное разделение сосудистых патологических образований на три различных биологических класса, которые по частоте встречаемости распределяются в следующем порядке: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации, сосудистые опухоли [8, 9]. Ниже мы предлагаем к рассмотрению пример такой классификации.

Классификация патологических образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей [8, 9]

- 1) Неопухолевые сосудистые образования
 - А) Сосудистые гиперплазии:
 - стадия первичных проявлений
 - стадия активного роста
 - стадия начала инволюции

- стадия выраженной инволюции
- стадия резидуальных проявлений
- Б) Сосудистые мальформации (синдромальные и несиндромальные):
 - капиллярные
 - артериальные
 - венозные
 - смешанные
 - артериовенозные соустья
- 2) Сосудистые опухоли
 - А) Доброкачественные:
 - капиллярная гемангиома
 - ангиофиброма
 - другие
 - Б) Злокачественные:
 - ангиосаркома
 - гемангиоэндотелиома
 - другие

В представленной классификации в класс сосудистых гиперплазий входит ИГ, которая по классификации *ISSVA* позиционируется в классе сосудистых опухолей, а также быстро инволютирующая врожденная гемангиома (*rapidly involuting congenital hemangioma*), которая по классификации *ISSVA* относится к группе врожденных гемангиом в классе сосудистых опухолей. Мы расцениваем быстро инволютирующую врожденную гемангиому как возникшую внутриутробно сосудистую гиперплазию лица плода, которая к моменту рождения ребенка находилась либо в стадии активного роста, либо в одной из стадий инволюции.

Новое понимание этиопатогенеза патологических образований из кровеносных сосудов позволит более обоснованно подойти к определению адекватной тактики лечения пациентов с этим часто встречающимся видом патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терновский С.Д. Ангиомы // Хирургия детского возраста. М.: Медгиз, 1959. С. 179–186.
2. Кондрашин Н.И. Клиника и лечение гемангиом у детей. М.: Медицина, 1963. 103 с.
3. Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей. М.: Медицина, 1974. 231 с.
4. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 1053 с.
5. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a clas-

- sification based on endothelial characteristics // *Plast. Reconstr. Surg.* 1982. V. 69. № 3. P. 412–422.
6. Enjolras O., Wassef M., Chapot R. *A Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations.* NY: Cambridge University Press, 2007. P. 3–11.
 7. Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al. Head and neck vascular anomalies in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009. V. 73. Suppl. 1. P. S71–S76.
 8. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др. Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей // *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2010. Т. 9. № 1. С. 56–61.
 9. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др. Образования из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей – новый взгляд // *Стоматология.* 2011. Т. 90. № 4. С. 71–76.
 10. Picard A., Boscolo E., Khan Z.A. et al. IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatr. Res.* 2008. V. 63. № 3. P. 263–267.
 11. Enjolras O., Mulliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) // *Adv. Dermatol.* 1997. V. 13. P. 375–423.
 12. Smolinski K.N., Yan A.C. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics // *Clin. Pediatr.* 2005. V. 44. № 9. P. 747–766.
 13. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants // *Acta Paediatr.* 1955. V. 44. № 4. P. 370–379.
 14. Jacobs A.H., Walton R.G. The incidence of birthmarks in the neonate // *Pediatrics.* 1976. V. 58. № 2. P. 218–222.
 15. Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. V. 48. № 4. P. 477–493.
 16. Drolet B.A., Esterly N.B., Frieden I.J. Hemangiomas in children // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. № 3. P. 173–181.
 17. *Pediatric ENT* / Ed. by Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 517 p.
 18. Enjolras O., Soupre V., Picard A. Classification of superficial vascular anomalies // *Presse Med.* 2010. V. 39. № 4. P. 457–464.
 19. Fishman S.J., Mulliken J.B. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // *Pediatr. Surg. North Am.* 1993. V. 40. № 6. P. 1177–1200.
 20. Finn M.C., Glowacki J., Mulliken J.B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification // *J. Pediatr. Surg.* 1983. V. 18. № 6. P. 894–900.
 21. Goh S.G., Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update // *Histopathology.* 2008. V. 52. № 6. P. 661–673.
 22. Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P. et al. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2006. V. 51. №№ 4–5. P. 263–281.
 23. Wendling P. Infantile hemangioma risk tied to low birth weight. Режим доступа: // http://findarticles.com/p/articles/mi_hb4384/is_9_42/ai_n29481474/, свободный. Загл. с экрана. 23.10.2011.
 24. Hemangioma Investigator Group, Haggstrom A.N., Drolet B.A. et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics // *J. Pediatr.* 2007. V. 150. № 3. P. 291–294.
 25. Boon L.M., Enjolras O., Mulliken J.B. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution // *J. Pediatr.* 1996. V. 128. № 3. P. 329–335.
 26. Лебкова Н.П., Кодряк А.А. О гистогенезе и механизме регрессии врожденных ангиом кожи у детей (электронно-микроскопическое исследование) // *Архив патологии.* 1977. № 3. С. 44–51.
 27. Amir J., Metzker A., Krikler R., Reisner S.H. Strawberry hemangioma in preterm infants // *Pediatr. Dermatol.* 1986. V. 3. № 4. P. 331–332.
 28. Powell T.G., West C.R., Pharoah P.O., Cooke R.W. Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants // *Br. J. Dermatol.* 1987. V. 116. № 5. P. 635–641.
 29. North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mihm M.C. Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas // *Hum. Pathol.* 2000. V. 31. № 1. P. 11–22.
 30. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood // *J. Clin. Invest.* 1994. V. 93. № 6. P. 2357–2364.
 31. Zhang L., Lin X., Wand W. et al. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. V. 116. № 1. P. 200–204.
 32. North P.E., Waner M., Mizeracki A. et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta // *Arch. Dermatol.* 2001. V. 137. № 5. P. 559–570.
 33. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. № 24. P. 2649–2651.
 34. Sans V., de la Roque E.D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report // *Pediatrics.* 2009. V. 124. № 3. P. e423–e431.
 35. Bonifazi E., Colonna V., Mazzotta F. et al. Propranolol in rapidly growing hemangiomas // *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* 2008. V. 18. P. 185–192.
 36. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Taieb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy (author reply) // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 2846–2857.

About Biological Nature of Infantile Hemangioma

A.G. Nadtochij, V.V. Roginskij, A.S. Grigor'yan, and A.V. Kovyazin