

Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

## Consensus document for the treatment of infantile haemangiomas

*Determined on 5 July 2017 in collaboration by four – recognised by the Minister of Health, Welfare and Sports centres of expertise in the field of congenital vascular anomalies together with patient organisation HEVAS*

**Radboudumc Nijmegen**

**C.J. M. van der Vleuten**, дерматолог; **B.H. Verhoeven**, дитячий хірург;

**L.J. Schultze Kool**, інтервенційний радіолог

UMC Utrecht/ WKZ

**C.C. Breugem**, пластичний хірург; **M. de Graaf**, дерматолог; **A. van Dijk**, педіатр  
ErasmusMC Rotterdam

**P.C. J. de Laat**, педіатр; **S.G. M.A. Pasmans**, дерматолог; **M.F. Raphael**, педіатр  
AMC Amsterdam

**C.M. A.M. van der Horst**, пластичний хірург; **M.A. Middelkamp Hup**, дерматолог;

**O. Lapid**, пластичний хірург

**HEVAS Організація пацієнтів із судинними аномаліями**

**M.P. Jongma**, голова організації; **C.T. van den Bosch**, віце-голова організації

**Переклад, адаптація, передмова**

**Бензар І.М.**, д.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця

**Ханес Г.С.**, к.мед.н., лікар-хірург дитячий відділення хірургії новонароджених

НДСЛ «ОХМАДИТ»

## Погоджувальний документ для лікування інфантильних гемангіом

**Передмова**

Інфантильні гемангіоми (ІГ) є найбільш розповсюдженими судинними пухлинами дитячого віку, які уражають до 10% малюків першого року життя, а у недоношених немовлят їх частота збільшується до 25%. Життєвий цикл ІГ добре відомий. За висловом професора Джона Малікена, це «п'єса на три дії, останньою з яких є спонтанна інволюція». У більшості випадків ІГ поверхневих тканин не становлять небезпеки для дитини, однак у фазу активного росту можуть виникати ускладнення, що визначаються локалізацією ІГ. На тлі активного росту ІГ може виникнути порушення зору, слуху, косметичні деформації при локалізації у ділянці обличчя, а ІГ природних складок шкіри мають тенденцію до утворення виразок, інфікування, що супроводжується больовим синдромом та в подальшому утворенням деформівних рубців. Таким пацієнтам необхідне лікування.

Патологія вважається добре виченою, лікуванням її займаються лікарі різних спеціальностей, зокрема педіатри, дитячі хірурги, дерматологи, онкологи. Впровадження в практику терапії бета-блокаторами у 2008 році показало вражаючі результати, однак простота і доступність методу має зворотний бік (використання не за призначенням). Доведена ефективність неселективних бета-блокаторів лише при ІГ, проте у нашій практиці нерідко зустрічаються пацієнти, які тривалий час отримували терапію з приводу інших судинних аномалій, а також при гемангіомах, інволюція яких не супроводжується ускладненнями і залишковими явищами.

Крім того, при лікуванні ІГ не завжди враховується оптимальний вік початку терапії, дозування препарату, контроль життєво важливих показників, дотримання режиму.

Для уникнення непорозумінь, запобігання ускладненням терапії, визначення єдиної тактики

ми представляємо переклад погоджувального документу з лікування ІГ, який створений у 2017 році за участі 4-х експертних центрів з лікування вроджених судинних аномалій та представлений на 22 конгресі ISSVA (міжнародної організації з вивчення судинних аномалій), який відбувся 29 травня – 1 червня 2018 року в Амстердамі, Нідерланди. Сподіваємося, що документ буде корисним для педіатрів, дитячих хірургів, онкологів, дерматологів при визначенні єдиної тактики діагностики і лікування ІГ у дітей.

## I. Вступ

Вроджені судинні аномалії поділяють на судинні пухлини і судинні мальформації [1]. Інфантильна гемангіома (ІГ) є найбільш розповсюдженою судинною пухлиною дитячого віку, її частота у малюків становить 5–10% [2,3], і характеризується аномальною проліферацією ендотеліальних клітин та порушенням судинної архітекtonіки [3-5]. ІГ притаманна нелінійна шкала росту зі швидким ростом протягом перших тижнів/місяців життя, за яким іде фаза плато та спонтанний регрес протягом наступних років. ІГ завжди є доброякісними. Однак, відповідно до локалізації і ускладнень ІГ, у 5–10% дітей перебіг може бути ускладненим та виникає необхідність у застосуванні активної тактики для попередження ранніх і пізніх ускладнень.

ІГ можуть проявлятися по-різному. Ми виділяємо різні види: поверхневі, глибокі і змішані ІГ, а також ІГ, які залишаються плоскими (сітчасті/абортивні/з мінімальним ростом). Відповідно до форми, існує також відмінність між ІГ (вогнищеві, багатогогнищеві, сегментарні та проміжні) [1]. Відомі також вісцеральні ураження, найчастіше в печінці [1]. Незважаючи на відмінності у проявах, ІГ мають єдину основу, клінічні і біологічні характеристики.

## II. Чому необхідний погоджувальний документ?

ІГ є дуже поширеними: 5–10% дітей [2,3]. Ці доброякісні пухлини не завжди потребують лікування, але для кожної ІГ необхідно визначити індивідуальну тактику. Це пояснюється головним чином тим, що:

- Це може бути інша пухлина зі швидким ростом або судинна аномалія, яка може спочатку нагадувати ІГ. Важливо виключити інші, доброякісні або, можливо, злроякісні (судинні) пухлини [6].

- ІГ може призвести до (ранніх і пізніх) ускладнень; вони не завжди передбачувані; своєчасне лікування може запобігти ускладненням.
- Багато ІГ не зникають без залишкових змін. Своєчасне лікування може потенційно зменшити резидуальні дефекти [7].
- ІГ відкритих ділянок тіла можуть спричинити психосоціальний вплив на батьків і дітей, як у молодших, так і у старших вікових групах.
- ІГ можуть поєднуватися з іншими аномаліями та бути частиною синдрому.

Очікувальна тактика у багатьох випадках є оптимальною, але тільки після остаточного встановлення діагнозу, проведення оцінки можливих ускладнень або залишкових пошкоджень, а також після того, як батькам буде надано пояснення щодо очікуваного перебігу захворювання. Важливо також створити мережу комунікації для батьків під час фази проліферації ІГ, оскільки швидкий ріст ІГ може спричинити неочікувані ускладнення.

Лікування суттєво змінилося і було спрощено з моменту виявлення ефективності бета-блокаторів у 2008 році, завдяки чому активна тактика може забезпечити швидкий результат. Як наслідок, перспектива лікувальної тактики щодо ІГ змінилася за останні роки і все ще може бути змінена, спираючись на нові ідеї та нові дослідження.

## III. Роль експертних центрів для інфантильних гемангіом

Цей переглянутий консенсусний документ для ІГ, укладений фахівцями з чотирьох експертних центрів з лікування (вроджених) судинних аномалій, визнаних NFU та Міністерством охорони здоров'я, соціального забезпечення та спорту разом з організацією пацієнтів HEVAS, має на меті дати роз'яснення щодо того, коли ІГ є показанням для подальшої діагностики, лікування та/або консультації одного з визнаних експертних центрів.

В ідеалі, кожен пацієнт з ІГ високого ризику або з асоційованими вадами повинен бути скерований до (члена) мультидисциплінарної команди для оцінки, специфічної діагностики або початку лікування [8].

Можливо провести консультації на основі фотографій, за допомогою телемедицини. Варіант консультації з одним із центрів експертизи перед початком терапії бета-блокаторами або іншого лікування і в кінці програми лікування завжди повинен бути розглянутий.

Досвід показав, що лікування лікарями, які мають певний досвід роботи з ІГ у спеціалізованих

## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

центрах, надає додаткову інформацію пацієнтам і батькам через мультидисциплінарний підхід дерматологів, педіатрів, хірургів (дитячих та пластичних) та інших фахівців.

### IV. Про інфантильні гемангіоми

#### А. Частота та фактори ризику

ІГ є найчастішою доброякісною пухлиною дитячого віку. П'ятдесят відсотків ІГ розташовані на ділянці голови і шиї.

Основними факторами ризику появи ІГ є жіноча стать, низька вага при народженні та передчасні пологи [2-4, 9-11]. Найважливішим фактором ризику є низька вага при народженні, що зростає на кожні 500 г зниження маси при народженні. Іншими факторами ризику є: багатоплідна вагітність, забір зразків хоріону, старший материнський вік, тазове передлежання, перша дитина, екстракорпоральне запліднення, прееклампсія та плацентарні аномалії (наприклад, передлежання плаценти, передчасне відшарування плаценти, аномальне прикріплення пуповини) [2,3,11,13].

Наявність ІГ у близьких родичів також подвоює ймовірність ІГ [12]. Зазвичай ІГ не є спадковими. У деяких сім'ях, де ІГ часто зустрічаються, є дані, що спадковість відіграє певну роль. У генеалогічних дослідженнях сімей з ІГ були запропоновані, як мінімум, два можливі механізми успадкування ІГ: аутосомно-домінантна і материнська передача. Однак необхідні додаткові генетичні дослідження для підтвердження цієї гіпотези.

#### В. Еволюція, ускладнення та асоційовані синдроми

##### Еволюція

ІГ демонструють характерну нелінійну картину росту: вони зазвичай проявляються протягом першого або другого тижня життя, але не пізніше, ніж у 12 тижнів [3]. У до 65% дітей наявність передвісників спостерігають при народженні (бліді, еритематозні або телеангіектатичні плями) [15]. Найшвидший ріст відбувається до 12-тижневого віку [15]. Швидкість росту ІГ потім знижується та зазвичай припиняється у період від 4 до 9 місяців [8]. При плоских, сегментарних ІГ та великих фокальних ІГ (переважно глибоких, найчастіше ІГ привушної ділянки) може спостерігатися тривала фаза росту, протягом другого і третього року життя.

ІГ піддаються спонтанній інволюції між 2-м і 6-м (а іноді і до 10-го) роком життя [4,5]. Деякі ІГ зникають без сліду, але часто залишаються зміни шкіри, зокрема атрофія, телеангіектазія, надлишок

шкіри, фіброзно-жирова тканина, зміни пігментації і рубці (після виразок) [17-19].

##### Ускладнення

У деяких пацієнтів з ІГ виникають ускладнення, такі діти можуть потребувати лікування [1]. Типовими ускладненнями є виразки, порушення функції (іноді небезпечні для життя) і (потенційна або фактична) деформація.

##### Виразка

Виразка є найпоширенішим ускладненням і спостерігається у близько 10% всіх ІГ та у 15-25% пацієнтів з ІГ певної локалізації [20,21]. Великі, сегментарні, поверхневі (у формі бляшок) ІГ більш схильні до виразкування, ніж малі, вогнищеві або глибокі ІГ [22-24]. Виразка з'являється у середньому у віці 4-х місяців, як правило, у фазу проліферації, і може призвести до кровотечі або інфекції, але основним симптомом зазвичай є біль.

##### (Вітальні) порушення функції

Періодичні та/або внутрішньоорбітальні ІГ можуть загрожувати зору і бути причиною амбліопії, астигматизму або косоокості. Підвищений ризик амбліопії виникає, зокрема, при ІГ, що перевищує 1 см у діаметрі, при розташуванні з носової сторони ока, при ІГ, що чинить тиск на очне яблуко, при ІГ, що викликає птоз, або ІГ на краю повіки.

ІГ на носі може загрожувати прохідності дихальних шляхів. Залучення дихальних шляхів підглотковими ІГ часто пов'язане зі шкірними (сегментарними) ІГ на ділянці підборіддя, може призвести до небезпечної для життя обструкції дихальних шляхів [30-32].

ІГ губ або періоральної ділянки можуть впливати на вживання їжі, але не через виразки.

Діти з множинними шкірними ІГ (визначені як  $\geq 5$  [34] ІГ та, зазвичай,  $>10$  ІГ [35]) мають підвищений ризик клінічно значущої ІГ печінки та вісцеральної ІГ, тому таким пацієнтам необхідно провести ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Зрідка моножинні ІГ печінки та/або великі ІГ будь-якого розташування є причиною застійної серцевої недостатності [36] та/або дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз) [37].

##### Деформації

Деформації можуть бути результатом великих ІГ, розташованих у центральній частині обличчя, особливо у ділянці носа, губ, чола, щік і вух [17,38].

У випадку ІГ носа і губ відомо, що їх регресія може бути повільною і часто неповною. ІГ привушної ділянки часто досягають великих розмірів і, як правило, регресують повільніше, ніж ІГ інших локалізацій. У понад 50% дітей, направлених на лікуван-

ня з приводу ІГ, будуть косметичні залишкові деформації після інволюції [18,19].

#### **Асоційовані синдроми**

У невеликій кількості випадків ІГ може бути ознакою/частиною основного захворювання та/або структурної аномалії, і лікар повинен розуміти, що необхідне додаткове обстеження/візуалізація. Це стосується, зокрема, великих, сегментарних, бляшкоподібних, плоских ІГ у ділянці обличчя або в крижово-куприковій/періанальній/генітальній ділянці.

Слід звернути увагу на наступні структурні порушення/синдроми:

- PHACES-синдром. Абревіатура PHACES розшифровується як:
- Posterior fossa malformation (posterior part of the brain) – вади задньої черепної ямки,
- Haemangiomas – гемангіоми;
- Arterial vascular – anomalies – аномалії артеріальних судин;
- Cardiac anomalies – вади серця;
- Eye – аномалії очей;
- Sternum anomalies – аномалії груднини.

Критерії діагнозу PHACES-синдрому були встановлені під час погоджувальної дискусії у 2009 році, на якій було вирішено, що має бути принаймні сегментарна ІГ на обличчі або голові (або ІГ > 5 см) у поєднанні з однією або кількома іншими ознаками. У всіх дітей із сегментарним ІГ, навіть якщо вона не на обличчі, рекомендується консультація в експертному центрі, що спеціалізується на судинних аномаліях для подальшої діагностики [39,40]. Велика сегментарна ІГ на верхній половині тіла також може бути пов'язана зі структурними аномаліями PHACES; феномен «PHACE-без обличчя» [41].

LUMBAR синдром та спінальний дизрафізм

ІГ середньої лінії у попереково-крижовій або промежнинній ділянці, раніше підсумовані під абревіатурами, такими як LUMBAR [42], PELVIS [43], SACRAL [8,44] синдроми, аналогічні PHACES-синдрому і можуть також бути вказівкою на пов'язані основні проблеми.

Абревіатура LUMBAR розшифровується як:

- Lower body IH and other cutaneous defects – ІГ нижньої частина тіла та інші шкірні дефекти;
- Urogenital anomalies / Ulceration – урогенітальні аномалії / виразка;
- Myelopathy – мієлопатія;
- Bone deformities – кісткові деформації;
- Anorectal malformations / Arterial anomalies – аноректальні вади розвитку / артеріальні аномалії;
- Renal anomalies – ниркові аномалії [42].

Попереково-крижова або промежнинна ІГ по серединній лінії може бути пов'язана з урогенітальною, аноректальною та судинними аномаліями, а також з дефектами хребта, такими як аномальна фіксація спинного мозку, спінальна дизрафія і ліпоменінгоцеле.

Дітей із сегментарними ІГ (>2,5 см) в крижово-куприковій, генітальній і перианальній ділянках рекомендується скеровувати до експертного центру для подальшої діагностики.

#### **С. Анамнез, фізикальне обстеження і диференціальний діагноз**

Більшість ІГ можна легко відрізнити від (інших) судинних аномалій за характерною схемою росту і регресії ІГ. Однак дуже важливо розуміти, що швидкий ріст пухлини/аномалії у період новонародженості може бути іншою пухлиною/аномалією із швидким ростом, яка спочатку може нагадувати ІГ. Дуже важливо виключити інші доброякісні або, можливо, злоякісні ураження судин.

У 95% випадків діагноз може бути зроблений на підставі скарг, анамнезу та фізикального обстеження. Тут важливі наступні моменти:

#### **Скарги, загальний педіатричний та специфічний анамнез**

- a. Загальна медична історія дитини та її сімейний анамнез;
- b. Анамнез, особливо перебіг вагітності;
- c. Передчасні пологи, неонатальні ускладнення;
- d. Вага при народженні;
- e. Поява судинного ураження після народження;
- f. Визначення ознак-попередників, таких як бліді плями, що нагадують безпігментний невус, телеангіектазії або ділянки яскравої еритеми, які нагадують винні плями або гематоми;
- g. Непропорційний ріст плями або плям;
- h. Болючі плями, з виразками, запаленням або кровотечею;
- i. Попереднє лікування і реакція ураження шкіри на нього;
- j. Раптове збільшення розмірів, відчуття напруження в ділянці плями, болючість і пурпурове забарвлення у великій «гемангіомі» можуть вказувати на наявність феномена Казабаха–Меріта, коагулопатії споживання з тромбоцитопенією, низьким фібриногеном і підвищеними димерами. Цей синдром не зустрічається при звичайних ІГ, а поєднується з іншими судинними пухлинами, а саме з капошиформною гемангіоендотеліомою або китицевою ангиомою;
- k. Затруднене дихання або стридор (прогресуючий двофазний інспіраторний та експіраторний

## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

стридор у віці 6–12 тижнів). ІГ у ділянці підборіддя має високий ризик асоційованого ураження дихальних шляхів [30–32].

### Фізикальне обстеження

- a. Огляд шкіри та слизових оболонок на наявність інших ІГ;
- b. Наявність попереково-крижових ІГ по серединній лінії;
- c. Вимірювання поверхневого компоненту ІГ (у мм);
- d. Обстеження печінки може дати вказівку на наявність печінкової ІГ (зазвичай у поєднанні з множинними ( $\geq 5$ ) ІГ шкіри);
- e. Ознаки застійної серцевої недостатності (іноді зустрічаються при дуже великих ІГ);
- f. Огляд офтальмологом, якщо ІГ знаходиться в періорбітальній ділянці або між очима і/або спиною носа.

### Диференціальний діагноз [8,46,47]

Наявні при народженні або виникають відразу після народження:

- Вроджена гемангіома (RICH, NICH або PICH);
- Капошиформна гемангіоендотеліома або китицева ангиома;
- Капілярні вади розвитку («винні плями»);
- Судинні мальформації (венозні, лімфатичні або змішані) [1];
- Інші: міофіброматоз, дермоїдна кіста, тератома, саркома (фібросаркома), нейробластома, лейкемія (дитина «малиновий кекс»).

Виникають після народження:

- Телеангіектактична/піогенна гранульома;
- Судинні мальформації (венозні, лімфатичні або змішані) [1];
- Капошиформна гемангіоендотеліома;
- Злоякісні пухлини (саркома, лімфома шкірної локалізації, нейробластома або лейкемія);
- Інші: гамартома, доброякісні пухлини (піломатриксосома, невус Шпітца, міофіброматоз, нейрофіброма, лицева гранульома, міксосома, ліпобластома).

### D. Додаткові обстеження

ІГ зазвичай діагностується клінічно. Необхідність у додаткових обстеженнях виникає рідко. Певні діагностичні тести можуть бути корисними у нетипових випадках, а також призначатися як доповнення, щоб оцінити можливі потенційні ускладнення або краще оцінити ступінь ІГ.

У разі нечіткої діагностики або атипового перебігу, необхідна додаткова діагностика та спостереження у спеціалізованому експертному центрі для запобігання призначенню непотрібних діагностич-

них тестів, втручань, а також для уникнення запізнілої діагностики.

Можуть бути призначені наступні додаткові (візуалізаційні) дослідження:

- Фотографування у динаміці для визначення подальших дій (за можливості медичним фотографом)
- Ехо-доплер/дуплекс:
  - для великих підшкірних ІГ, особливо в привушній, надглотковій або паратрахеальній ділянці, рекомендується доплерографія (або дуплекс). Картина високого кровотоку в поєднанні з типовим перебігом ІГ робить ймовірним діагноз. При більш глибоких ІГ у фазі росту Допплер дозволяє порівняно легко диференціювати з венозною мальформацією (низьким кровотоком).

- Ультразвукове дослідження печінки (і загалом живота) необхідно виконувати, щоб виключити вісцеральні ІГ у дітей з 5 або більше шкірними ІГ, особливо в осіб молодше 6 місяців (дифузний неонатальний гемангіоматоз у порівнянні з доброякісним шкірним гемангіоматозом).

Консультація дитячого кардіолога та ехокардіографія може бути розглянута у дітей з об'ємним ІГ через підвищений ризик застійної серцевої недостатності. Крім того, внаслідок можливих серцевих аномалій при великих сегментарних ІГ (за підозри на PHACES-синдром), показана консультація дитячого кардіолога та ехокардіографія, в ідеалі до початку лікування (бета-блокаторами) [40].

У разі сегментарних, крижово-куприкових ІГ, розташованих по серединній лінії, ультразвукове дослідження проводять для виключення мієлодисплазії (наприклад, аномалії фіксації спинного мозку), цього може бути достатньо (до віку 2–3 місяців це все одно є надійним дослідженням, після якого проводиться МРТ) [48].

#### • МРТ:

– здійснюється тільки за показаннями в спеціалізованих центрах (спеціальні протоколи МРТ з динамічними рядами). Зазвичай для цього необхідна анестезія. МРТ може бути виконана без анестезії в перші тижні після народження;

– може бути необхідна для виключення мієлодисплазії (наприклад, аномалії фіксації спинного мозку) при крижово-поперековій ІГ.

#### Аналіз крові

#### Коагуляційні тести

У дітей з ІГ не було описано жодних проблем з коагуляцією, тому немає показань для призначення коагулограми.

### Гіпотиреоз

Діти з великими внутрішньопечінковими ІГ повинні бути обстежені на гіпотиреоз [37].

### Біопсія (рідко необхідна)

Тільки в (визнаному) експертному центрі, біопсія може бути виконана в деяких випадках, щоб відрізнити атипову ІГ від інших пухлин, як зазначено в диференціальній діагностиці. Глют-1 імуногістохімічне дослідження завжди є позитивним при ІГ, а не у випадку судинних мальформацій [49].

## V. Лікування інфантильних гемангіом

### Лікувати чи ні?

Внаслідок неоднорідності захворювання з ускладненнями, враховуючи унікальні закономірності розвитку, догляд та лікування ІГ є складним. Більшість ІГ регресують без лікування. Але ІГ може викликати функціональні порушення, тимчасову або постійну деформацію, а також психосоціальні розлади. Після інволюції значна частина ІГ залишає рубці, фіброзно-жирову тканину, телеангіектазію та інші пошкодження шкіри. Остаточний розмір, швидкість інволюції і результати після природної інволюції важко передбачити в перші місяці/роки, навіть для найбільш досвідчених лікарів. Цей складний взаємозв'язок між ростом, можливими ускладненнями та асоційованими вадами, спонтанною інволюцією і можливими залишковими ураженнями відіграє важливу роль у будь-якому рішенні про те, коли і як лікувати.

### Активне невтручання

У випадку, якщо було вирішено НЕ починати лікування, пацієнт з ІГ з можливими ризиками/ускладненнями, особливо під час фази проліферації ІГ, повинен регулярно спостерігатися. Інтервали моніторингу повинні бути адаптовані відповідно до віку дитини, що обернено пропорційно швидкості росту ІГ. Рекомендований інтервал для подальшого спостереження за ІГ «високого ризику» можна визначити наступним чином, беручи до уваги вік:

*вік у місяцях = інтервал спостереження у тижнях* [50].

Рекомендується фотодокументування (фото при кожній консультації) [50].

### Активне втручання

#### A. Показання до лікування

Для наступних ІГ може бути необхідним або розглянуто можливість лікування:

- Життєва і функціональна загроза ІГ (наприклад, ІГ, що може спричинити проблеми зору, викликати труднощі дихання при локалізації

в дихальних шляхах, викликають застїйну серцеву недостатність або коли уражена печінка та ІГ викликає гіпотиреоз).

- ІГ в певних анатомічних місцях, які часто залишають перманентні рубці або деформації, особливо при локалізації у ділянці носа, губ, вух, очей, між бровами, навколо соска (особливо у дівчаток).
- ІГ із (загрозою) виразкою.
- ІГ на ніжці, оскільки вони можуть призводити до фіброзно-жирової тканини/надлишку шкіри після інволюції.
- Перианальні/генітальні ІГ із (загрозою) виразкою.
- Великі об'ємні ІГ (на обличчі), особливо з виразним поверхневим компонентом. Вони часто в подальшому спричиняють залишкові фіброзно-жирові тканини та/або атрофічні зміни шкіри.

У разі невеликих і поверхневих ІГ на відкритих ділянках, наприклад на обличчі та на руках, місцеве лікування слід проводити з урахуванням косметичних показань.

Крім того, існує ряд чинників, які впливають на вибір лікування:

- Фаза перебігу ІГ: проліферації, плато або інволюції;
- Розташування та тип ІГ;
- Переконавання батьків;
- Досвід лікаря та доступність певних методів лікування.

### В. Способи лікування

З появою бета-блокаторів для лікування ІГ багато класичних терапевтичних варіантів стали менш поширеними або застарілими. Це стосується різних тематичних, внутрішньолікарняних і системних методів лікування, які використовувалися протягом десятиліть, включаючи імківмод, інтерферон і цитостатики, променеву терапію та кріотерапію [53]. Насправді немає показань для використання цих методів у лікуванні ІГ.

Нижче наведено огляд поточного арсеналу лікування для ІГ.

### Системна консервативна терапія

#### Системні кортикостероїди

До 2008 року системні кортикостероїди були препаратами першого ряду для лікування ускладнених ІГ. Ефективність була варіабельною.

Через тривале застосування часто спостерігалися побічні ефекти: гіпертензія, інфекції, затримка росту, внутрішньочерепна гіпертензія, цукровий діабет, остеопороз, атрофія шкіри, затримка рідини,

## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

погане загоєння ран, синдром Кушинга і виразки шлунка.

З часу встановлення ефективності бета-блокаторів при ІГ пероральні кортикостероїди переважно не використовуються [51,52,53]. Кортикостероїди можна розглядати у пацієнтів із комплексними ІГ, які не реагують на бета-блокатори, наприклад при виразках [54], або у пацієнтів з протипоказаннями або побічними ефектами бета-блокаторів [55]. Однак поєднання пероральних кортикостероїдів і пропранололу підвищує ризик розвитку гіпоглікемії [56].

### *Бета-блокатори*

У 2008 році було виявлено, що неселективний бета-блокатор пропранолол ефективний при лікуванні ІГ [57]. З того часу бета-блокатори визнано препаратами першого ряду при лікуванні ІГ.

### **Впровадження бета-блокаторів**

Завдяки вражаючим спостереженням щодо ефективності і толерантності до лікування, пропранолол надзвичайно швидко став препаратом першого ряду для лікування ІГ у всьому світі, в першу чергу без офіційної інструкції або RCT (рандомізованих контрольованих досліджень). Це, безумовно, пов'язано з тим, що пропранолол доступний як генерик понад 40 років, але з абсолютно іншими показаннями до застосування.

З 2008 року були внесені значні зміни у протоколи, що іноді призводило до непорозуміння серед лікарів щодо призначення пропранололу, про обстеження до початку лікування та дозування препарату. Нещодавно було опубліковано RCT [58], яке містить рекомендації щодо дозування та тривалості лікування.

Згодом було розроблено спеціальну форму випуску пропранололу (Hemangiol®, Pierre Fabre), і пропранолол офіційно (EMA/FDA) зареєстрований для лікування ІГ у дітей раннього віку, з чіткими рекомендаціями щодо лікування. Hemangiol® також має так звану реєстрацію PUMA [59]. Призначення Hemangiol® дітям від 5 тижнів до 5 місяців є on-label у результаті реєстрації. Призначення Hemangiol® / пропранололу у дітей молодше 5 тижнів та у дітей старше 5 місяців є off-label. Генерик пропранолол також є off-label при лікуванні ІГ. Пропранолол є ліпофільним, неселективним бета-блокатором.

Попередні невеликі дослідження з досі обмеженим «рівнем доказовості» [60] показують багатообіцяючу ефективність гідрофільних бета-блокаторів, таких як надолол (гідрофільні, неселективні) [61] й атенолол (гідрофільні,  $\beta$ 1-селективні) [62-65]. Завдяки їх гідрофільному характеру, надолол та ате-

нолол можуть мати менше побічних ефектів. Вибіркова природа атенололу призводить до меншої кількості легеневих побічних ефектів. Гідрофільні бета-блокатори, такі як атенолол і надолол, є off-label для лікування ІГ.

Як пропранолол, так і атенолол, включені до голландського дитячого формуляра Kinderformularium [66] для лікування ІГ.

### **Механізм дії бета-блокаторів**

Механізм дії бета-блокаторів при ІГ ще не повністю зрозумілий. Вплив бета-блокаторів можна, ймовірно, пояснити:

- Вазоконстрикція капілярів, яка змінює колір і консистенцію судинної пухлини.
- Зниження експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і фактора росту фібробластів (FGF), що призводить до зниження проліферації ендотеліальних клітин.
- Індукція апоптозу в ендотеліальних клітинах капілярів шляхом блокування рецепторів GLUT-1.
- Зниження активності реніну, зниження ангіотензину II і VEGF, що призводить до інволюції.

### **Побічні ефекти бета-блокаторів**

Різні описання клінічних випадків, серії випадків, RCTs та реєстри тисяч хворих на ІГ, які отримували пропранолол, демонструють чітку картину побічних ефектів, які, як правило, вважаються м'якими та зворотними.

У літературі були описані наступні побічні ефекти бета-блокаторів: гіпоглікемія, бронхіальна гіперчутливість, гіпотензія, гіперкаліємія, діарея, холодні кінцівки і неспокійний сон.

Для запобігання гіпоглікемії важливо вводити бета-блокатори під час або після годування. Пацієнти піддаються підвищеному ризику гіпоглікемії при голодуванні (тахікардія, пітливість і тривога можуть бути замасковані бета-блокаторами і можуть не завжди бути розпізнані). Маленькі діти з низькою масою тіла мають вищий ризик гіпоглікемії внаслідок захворювання, зниження споживання їжі та після застосування кортикостероїдів. Якщо ці чинники враховуються, ризик невеликий. Побічні ефекти бета-блокаторів можуть призвести до (тимчасового) припинення лікування [58,67,68].

Пропранолол є високоліпофільним неселективним бета-блокатором; існує певна стурбованість щодо потенційно важливих неврологічних або когнітивних побічних ефектів, обумовлених проникненням препарату через гематоенцефалічний бар'єр [69,70]. Досі не описано віддалених побічних ефектів у дітей, які вживали бета-блокатори з кар-

діологічних причин [69]. У дітей з ІГ, які використовують бета-блокатори, віддалені побічні впливи досі невідомі, поки що немає приводу для тривоги [67,69,71,72].

Атенолол є гідрофільним селективним  $\beta$ 1-блокатором і має інший профіль побічних впливів [63–65]. Через гідрофільну природу очікується, що побічні ефекти на центральну нервову систему будуть меншими. Селективний  $\beta$ 1-блокуючий характер атенололу призводить до зменшення легеневих побічних ефектів.

#### Обстеження перед початком терапії бета-блокаторами

Показання до лікування пероральним бета-блокатором переважно формулюють лікарі, які мають досвід роботи з ІГ (і працюють у визнаному експертному центрі).

Протоколи досліджень до початку лікування відрізняються між експертними центрами. Мінімальна вимога – це цілеспрямована історія з анамнезом захворювань серця та сімейним анамнезом, а також повне медичне обстеження з частотою серцевих скорочень і вимірювання артеріального тиску.

ЕКГ, ехокардіографія та консультація дитячого кардіолога виконуються лише на основі клінічних показань [73–75]. Базовий рівень глюкози (і показники під час лікування) необхідні лише для недоношених або незрілих немовлят і у дітей із затримкою росту або з гіпоглікемією в анамнезі.

#### Протипоказання до бета-блокаторів [50,74]

Перед початком застосування бета-блокаторів необхідно перевірити наявність протипоказань до лікування бета-блокаторами.

- Абсолютне протипоказання для бета-блокаторів

> Синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальний блок, АВ блок другого і третього ступеня, кардіогенний шок.

- Відносні протипоказання для пропранололу та/або атенололу:

> Легеневі симптоми в анамнезі пацієнта (бронхіальна обструкція, астма, IRDS, BPD. *Примітка:* це менш суворі протипоказання для атенололу).

> (Вроджені) вади серця: завжди після консультації з дитячим кардіологом.

> Гіпотонія (дитина 0–3 міс. <65/45 мм рт.ст., дитина 3–6 місяців <70/50 мм рт.ст., дитина 6–12 місяців <80/55 мм рт.ст.).

> Брадикардія (дитина 0–3 міс. <100/хв, дитина 3–6 місяців <90/хв, дитина 6–12 місяців <80/хв).

> Важкі порушення периферичної артеріальної циркуляції.

> Недоношені діти, які не досягли концептуального віку 5 тижнів (розраховано концептуальний вік шляхом вирахування кількості тижнів недоношеності з реального віку).

> Діти з ризиком гіпоглікемії.

#### Лікування бета-блокаторами у повсякденній практиці

Схеми лікування різняться у центрах. Загалом застосовується наступна тактика:

##### Почніть лікування до 4–6 місяців

Переважно пероральний прийом бета-блокаторів починається (або раніше) у фазу росту/проліферації ІГ, якщо це можливо, до віку 4–6 місяців, таким чином ускладнення ІГ може бути (частково) попереджено. Найчастіше (занадто) пізніше направлення («ІГ є доброякісним і автоматично зникає... без залишку...») є головною причиною затримки. Описана ефективність пропранололу у дітей старше 1 року [76,77].

Початок лікування у стаціонарі, амбулаторно або у денному стаціонарі?

Чи знаходиться дитина у стаціонарі на початку лікування, залежить від спеціалізованого центру. Доцільно розпочати лікування пропранололом стаціонарно, або у денному стаціонарі у дітей віком до 1–2 місяців, недоношених або незрілих дітей та у дітей з виразковою і дуже болючою ІГ, а також у дітей з важкою коморбідною патологією або з наявними протипоказаннями. Інші діти можуть розпочати лікування амбулаторно.

#### Дозування

Hemangiol®		3 мг/кг/день двічі на день
Пропранолол	(off-label)	2–3 мг/кг/день двічі на день
Атенолол	(off-label)	1 мг/кг/день один раз на день

#### Моніторинг під час (перед початком) застосування бета-блокаторів

Схема моніторингу залежить від спеціалізованого центру. Наприклад, визначення показників може бути проведено на час початку лікування (артеріальний тиск і серцебиття), протягом перших 2-х годин після першого введення бета-блокатора і при підвищенні дози. Під час процесу лікування проводяться перевірки побічних ефектів (анамнез та/або фізикальне обстеження) та оцінка ефективності препарату.

##### Тривалість лікування

На практиці час лікування більш індивідуальний, ніж у RCT [58] (тривалість лікування 6 місяців). Лікування зазвичай припиняють у віці 12–18 місяців (зазвичай близько 1 року дитини), залежно від показання; коротший термін при ІГ з виразкою (за цей



## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

час вилікуваною); довше при періокулярній ІГ. Використання бета-блокаторів може бути припинено миттєво. Нещодавно доведено відновлення росту ІГ після адекватного лікування бета-блокаторами, тому у деяких пацієнтів доза лікарського препарату знижується повільніше, і продовжується прийом у низькій дозі до 2-річного віку, що зменшує імовірність продовження росту [78].

### Що робити при побічних ефектах?

У разі (ймовірності) загрозливих побічних ефектів (гіпоглікемія внаслідок зниження харчування, хрипи або порушення дихання при респіраторній інфекції), доза бета-блокатора може бути тимчасово знижена або прийом зупинений. Потім рекомендовано відновити терапію за консультацією з лікарем; можлива заміна пропранололу на атенолол.

### Бета-блокатори у дітей з RHACES синдромом

Діти з RHACES синдромом мають ризик вад серцево-судинної системи. Звуження великих судин головного мозку або ший без розвиненого коллатерального кровотоку дає підвищений ризик інсульту [79]. Тому настійно рекомендується вжити запобіжних заходів перед початком лікування бета-блокаторами у дітей із сегментарною ІГ:

- Виконати МРТ головного мозку та ехокардіографію перед початком лікування бета-блокаторами [74,79].
- Рекомендується розпочинати терапію пропранололом з низької дози 0,5 мг/кг/добу і збільшувати дозу (з інтервалом 0,5 мг/кг).
- Інтервал прийому: 3 рази на добу в даний час вважається найбільш доцільним, так що критичні зміни артеріального тиску мінімізовані [74,79].
- Інтенсивне спостереження командою мультидисциплінарних експертів, включаючи дитячого невролога [40].

## II. Місцеве лікування

### Топічні бета-блокатори

Описання різних клінічних випадків, серії випадків [80-84] та RCT показують ефективність місцевих бета-блокаторів, таких як пропранолол або тимолол.

Через обхідний ефект метаболізму в печінці при місцевому застосовуванні препаратів може спостерігатися їх підвищений рівень у сироватці, і біодоступність не завжди зрозуміла. Транскуптанна резорбція може призвести до системних ефектів [88].

Описано, що місцеве лікування тимололом є безпечним для ІГ у доношених дітей у дозі менше 0,2 мг/кг/день. Але актуальне лікування блокатора-

ми доношених дітей все ще потребує уваги. У недоношених новонароджених перевага надається пероральним (низькі дози) бета-адреноблокаторам над місцевими бета-блокаторами, якщо результат лікування є хорошим [89].

У дітей без факторів ризику з поверхневим (<1-2 мм) ІГ тимолол можна безпечно застосовувати (off-label): очні краплі тимололу (0,5%) до 2 разів на день по 2 краплі на ІГ. З міркувань безпеки було обрано максимальну офтальмологічну дозу: двічі на день по 1 краплі в кожне око, тобто максимум 2 краплі двічі на день.

Рекомендується, щоб батьки/опікуни клали краплю на власний палець і наносили її на ІГ. Подразнююча екзема: нанесіть або захистіть препаратом, що містить оксид цинку, таким як крем оксиду цинку (цинкове масло), мазь оксиду цинку 10%, крем вазелінового оксиду (вазеліну) або Sudocrem®. Місцеві бета-блокатори ефективні тільки при ІГ, які залишаються відносно плоскими. Ріст ІГ вглибину (глибокі ІГ) не пригнічується [85].

## III. Варіанти хірургічного лікування

Протягом багатьох років хірургічне лікування було дуже важливим варіантом при складних ІГ. Завдяки медикаментозній терапії (бета-блокатори) показання для раннього хірургічного втручання зменшуються. Ретроспективні дослідження показують, що пероральний пропранолол є більш ефективним, ніж (лазерне і криологічне) видалення [90].

Традиційна (рання) операція показана, якщо ІГ не реагує на бета-блокатори (або кортикостероїди). Хірургічне втручання також може бути розглянуте при ІГ на ніжці, ускладненій виразками на ранній стадії та/або при недостатньому (очікуваному) ефекті лікування препаратом. Виразкова ІГ завжди залишає рубцеві зміни шкіри. Іноді це полегшує розгляд хірургічного втручання. Пізня (пластична) хірургія традиційно відіграла важливу роль у реконструкції залишкових уражень ІГ після регресії (надлишок шкіри або рубці) [7]. Вплив раннього лікування бета-блокаторами на тяжкість залишкових уражень стане зрозумілим у найближчі роки. Момент хірургічного втручання може бути визначений після консультації з хірургом і (батьками) пацієнта. Якщо це можливо, можна докласти зусиль до планування (пластичної) хірургії до 4-річного віку, перш ніж дитина піде в початкову школу. Загалом у цей період пухлина завершила більшу частину своєї регресії [52,91].

Імпульсний кольоровий лазер (595 нм) та інтенсивний імпульсний лазер (IPL) можна використо-

увати після інволюції ІГ при лікуванні стійкої телеангіектазії. У деяких випадках може знадобитися додаткова обробка Nd: YAG-лазером [92-94].

#### IV. Лікування ІГ з виразками

Виразки часто виникають приблизно у віці 4-х місяців. Попередником виразки може бути сіра або біла пляма у віці 3–4 місяців, при цьому ІГ все ще залишається солідною. Це також називають «білою гемангіомою» [95], на відміну від сірого знебарвлення, яке виникає при початку інволюції ІГ, причому ІГ стає більш м'якою.

Виразка в ІГ викликає біль і рубці. Кровотеча зустрічається рідко при виразкуванні ІГ [95]. Виразки частіше спостерігаються при великих сегментарних ІГ у формі бляшок, великих об'ємних (поєднаних глибоких і поверхневих) ІГ, ІГ губ, ІГ з мацерацією в шкірних складах, ІГ у ділянці пелюшок або поєднуються з початком дерматиту підгузників. Отже, ІГ у ділянці пелюшок або в шкірних складах із самого початку слід обробляти захисним препаратом, що містить оксид цинку, таким як крем оксиду цинку (цинкове масло), оксид цинку 10%, крем вазеліновий оксид (вазелін) або sudocrem.

Не завжди вдається запобігти утворенню виразки. Ранній початок системної терапії бета-блокаторами потенційно може запобігти виникненню виразок і привести до більш швидкого загоєння. Не ясно, чи може місцеве лікування тимололом запобігти утворенню виразки. Першими ознаками виразки є некроз шкіри і біль (проявляється на опуклій частині ІГ, від світло-коричневого до чорного кольору).

У разі виразки рекомендується наступна тактика. Це вимагає налаштування та часто креативності лікарів і батьків. Іноді прийом препаратів слід розпочинати через біль.

- Полегшення болю: пероральний парацетамол/ацетамінофен. Інші медикаменти/заходи за необхідності (під час лікування виразки) після консультації з педіатром.

- Догляд за ранною: метою є вологе середовище рани.

- > У разі дуже поверхневої виразки створення механічного бар'єру за допомогою цинкового масла, мазі ZOK (лужний оксид цинку), цинкової олії із сірчаними сульфадіазинами в рівних частинах або sudocrem, може бути достатньо.

- > Видалення (великих) некротичних тканин (тобто теплі компреси).

- > Силіконову сітку як неадгезивну пов'язку, при необхідності поєднують з альгінатним гелем, очищуючи рану.

- > Силіконова пов'язка як неадгезивна піна також забезпечує захист.

- > Тонкі гідролоїдні пластирі або поліуретанові пластирі [97] іноді забезпечують додатковий захист при виразках у ділянці пелюшок, так, щоб рана була захищена від сечі/фекалій. Пом'якшення виразки – це може викликати кровотечу.

- Лікування самої ІГ системними бета-блокаторами часто має додаткову цінність і особливо ефективно при виразках об'ємних ІГ у фазі росту. Системна терапія менше впливає на плоскі ІГ з виразками.

- У випадках (підозрюваної) інфекції: лікування антибіотиками емпірично, надаючи перевагу Аугментину, за необхідності, на основі посіву, дозування згідно Kinderformularium [66]. Кліндаміцин як препарат другого ряду [66]. Діарея як побічний ефект може ускладнити лікування, особливо при виразкових ІГ у ділянці підгузника.

- Хірургічне втручання: у деяких випадках видалення і первинне закриття з виразковим ІГ може бути корисним, наприклад, на шкірі голови. Відомо, що виразкова ІГ може залишати рубці або алопецію.

#### VI. Інформація для пацієнтів

Інформація для батьків повинна включати наступне:

- Що таке ІГ і який очікуваний природний курс з/без лікування.

- За можливості, покажіть «до і після» фотографії інших дітей, як з природною інволюцією, так і в результаті лікування, яке розглядається.

- Письмова інформація та інструкції щодо запропонованого лікування (ваші власні листівки, брошура/веб-сайт Hemangiol® або листівки HEVAS).

- Розглядаються ризики та потенційні переваги, альтернативні варіанти лікування.

- У випадках, коли ІГ знаходиться на видному місці, наприклад на обличчі, дати рекомендації батькам, як реагувати на запитання та коментарі членів родини та інших людей.

- Можливе направлення (через лікаря загальної практики) на консультацію до психолога.

- Інформація про організацію пацієнтів Hevas та асоціацію з підтримки пацієнтів для ІГ та судинних вад розвитку ([www.hevas.eu](http://www.hevas.eu)).

#### VII. References

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-214.
2. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, et al. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study

## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

- in the Dutch population. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(2):156-162.
3. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *The British journal of dermatology*. 2014;170(4):907-913.
  4. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile haemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatric dermatology*. 2011;28(6):663-669.
  5. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *The British journal of dermatology*. 2013;169(1):20-30.
  6. Hoornweg MJ, Theunissen CIJM, Hage JJ, et al. Malignant Differential Diagnosis in Children Referred for Infantile Hemangioma. *Annals of plastic surgery*. 2015;74(1):43-46.
  7. Perkins JA, Chen BS, Saltzman B, et al. Propranolol therapy for reducing the number of nasal infantile hemangioma invasive procedures. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(3):220-227.
  8. Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017.
  9. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral Propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(6):1570-1577 e1576.
  10. Hemangioma Investigator G, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(3):291-294.
  11. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-887.
  12. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, et al. Infantile haemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(5):712-715, 715 e711.
  13. Bauland CG, Smit JM, Bartelink LR, et al. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*. 2010;30(10):913-917.
  14. Castren E, Salminen P, Vikkula M, et al. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138(5).
  15. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile haemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012;130(2):e314-320.
  16. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, et al. Infantile haemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Archives of dermatology*. 2008;144(12):1632-1637.
  17. Yanes DA, Pearson GD, Witman PM. Infantile Haemangiomas of the Lip: Patterns, Outcomes, and Implications. *Pediatric dermatology*. 2016;33(5):511-517.
  18. Bauland CG, Luning TH, Smit JM, et al. Untreated haemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(4):1643-1648.
  19. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile haemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013;131(1):99-108.
  20. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicentre prospective study of ulcerated haemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):684-689, 689 e681.
  21. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated haemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 2009;19(2):152-156.
  22. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated haemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(6):962-972.
  23. Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated haemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *The British journal of dermatology*. 2007;156(5):1050-1052.
  24. Weitz NA, Bayer ML, Baselga E, et al. The «biker-glove» pattern of segmental infantile haemangiomas on the hands and feet. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(3):542-547.
  25. Jockin YM, Friedlander SF. Periocular infantile hemangioma. *International ophthalmology clinics*. 2010;50(4):15-25.
  26. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, et al. Risk factors for amblyopia in children with capillary haemangiomas of the eyelids and orbit. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(3):262-268.
  27. Dubois J, Milot J, Jaeger BI, et al. Orbit and eyelid haemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):614-619.
  28. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, et al. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. 2010;63(1):1-8.
  29. Reem RE, Golden RP. Periocular haemangiomas and lymphangiomas. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(3):541-553.
  30. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic haemangiomas of the airway in association with cutaneous haemangiomas in a «beard» distribution. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):643-646.
  31. Haggstrom AN, Skillman S, Garzon MC, et al. Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway haemangiomas. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2011;137(7):680-687.
  32. O TM, Alexander RE, Lando T, et al. Segmental haemangiomas of the upper airway. *The Laryngoscope*. 2009;119(11):2242-2247.
  33. Yan AC. Pain management for ulcerated haemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2008;25(6):586-589.
  34. Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Prospective study of the frequency of hepatic haemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile haemangiomas. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):245-253. Vredenburg AD, Janmohamed SR, de Laat PC, et al.
  35. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *The British journal of dermatology*. 2013;169(1):188-191.
  36. Bosemani T, Puttgen KB, Huisman TA, et al. Multifocal infantile hepatic haemangiomas—imaging strategy and response to treatment after Propranolol and steroids including review of the literature. *European journal of pediatrics*. 2012;171(7):1023-1028.
  37. Vergine G, Marsciani A, Pedini A, et al. Efficacy of Propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe infantile hepatic hemangioma. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):256-260.
  38. Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, et al. Measuring the severity of infantile haemangiomas: instrument development and reliability. *Archives of dermatology*. 2012;148(2):197-202.
  39. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):1447-1456.
  40. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:24-33 e22.
  41. Nabatian AS, Milgraum SS, Hess CP, et al. PHACE without face? Infantile haemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial haemangiomas and associated structural malformations. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):235-241.
  42. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile haemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):795-801 e791-797.

43. Girard C, Bigorre M, Guillot B, et al. PELVIS Syndrome. Archives of dermatology. 2006;142(7):884-888.
44. Stockman A, Boralevi F, Taieb A, et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. Dermatology. 2007;214(1):40-45.
45. Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile haemangiomas of the lumbosacral skin. The Journal of pediatrics. 2010;157(5):789-794.
46. Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate malignancy [corrected] and malignant tumours. The British journal of dermatology. 2014;171(3):474-484.
47. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. The British journal of dermatology. 2014;171(3):466-473.
48. de Graaf M, Pasmans SG, van Drooge AM, et al. Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: case report and review of the literature. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS. 2013;66(1):e26-28.
49. Van Vugt L, Van der Vleuten C, Flucke U, et al. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: a review of literature and recommendations for daily practice. Pathology in Research and Practice. 2017;in press.
50. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. European journal of pediatrics. 2015;174(7):855-865.
51. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2015;136(4):e1060-1104.
52. Greene AK. Management of haemangiomas and other vascular tumours. Clinics in plastic surgery. 2011;38(1):45-63.
53. Kim KH, Choi TH, Choi Y, et al. Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology. 2017.
54. Lie E, Puttgen KB. Corticosteroids as an Adjunct to Propranolol for Infantile Haemangiomas Complicated by Recalcitrant Ulceration. The British journal of dermatology. 2016.
55. Nieuwenhuis K, de Laat PC, Janmohamed SR, et al. Infantile hemangioma: treatment with short course systemic corticosteroid therapy as an alternative for Propranolol. Pediatric dermatology. 30(1):64-70.
56. Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, et al. Hypoglycemia as a result of Propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. Pediatric dermatology. 2011;28(2):169-171.
57. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe haemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358(24):2649-2651.
58. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral Propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015;372(8):735-746.
59. Paediatric Use Marketing Authorisation (<https://www.cbg-meb.nl>) 60. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma, Executive Summary; Comparative Effective Review, nr 168; <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/593/2170/infantile-hemangioma-report-160115.pdf>.
61. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with Propranolol. The British journal of dermatology. 2013;168(1):222-224.
62. Abarzua-Araya N, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus Propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: a randomized controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;70(6):1045-1049.
63. Ji Y, Wang Q, Chen S, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. Medicine. 2016;95(24):e3908.
64. de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical Propranolol group. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS. 2013;66(12):1732-1740.
65. Raphael MF, de Graaf M, Breugem CC, et al. Atenolol: a promising alternative to Propranolol for the treatment of haemangiomas. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011;65(2):420-421.
66. <https://www.kinderformularium.nl/>.
67. Leaute-Labreze C, Boccarda O, Degrugillier-Chopin C, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. Pediatrics. 2016.
68. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. The British journal of dermatology. 2013;168(4):837-843.
69. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. The British journal of dermatology. 2015;172(1):13-23.
70. Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: certain chances, potential risks. The British journal of dermatology. 2015;172(1):3-4.
71. Moyakine AV, Hermans DJ, Fuijkschot J, et al. Propranolol treatment of infantile haemangiomas does not negatively affect psychomotor development. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(2):341-342.
72. Moyakine AV, Kerstjens JM, Spillekom-van Koulil S, et al. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(1):59-63 e51.
73. Blei F, McElhinney DB, Guarini A, et al. Cardiac screening in infants with infantile haemangiomas before Propranolol treatment. Pediatric dermatology. 2014;31(4):465-470.
74. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of Propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013;131(1):128-140.
75. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile haemangiomas?: A cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;72(3):465-472.
76. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral Propranolol therapy for infantile haemangiomas beyond the proliferation phase: a multicentre retrospective study. Pediatric dermatology. 2011;28(2):94-98.
77. Vivas-Colmenares GV, Bernabeu-Wittel J, Alonso-Arroyo V, et al. Effectiveness of Propranolol in the treatment of infantile hemangioma beyond the proliferation phase. Pediatric dermatology. 2015;32(3):348-352.
78. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound Growth of Infantile Haemangiomas After Propranolol Therapy. Pediatrics. 2016;137(4).
79. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. Pediatric dermatology. 2013;30(1):71-89.
80. Semkova K, Kazandjieva J. Topical Timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. Clinical and experimental dermatology. 2013;38(2):143-146.
81. Moehrle M, Leaute-Labreze C, Schmidt V, et al. Topical Timolol for small haemangiomas of infancy. Pediatric dermatology. 2013;30(2):245-249.
82. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, et al. Treatment of small superficial haemangioma with Timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. Dermatology. 2011;223(4):330-334.

## Міжнародні клінічні протоколи, рекомендації

83. Ni N, Langer P, Wagner R, et al. Topical Timolol for periocular hemangioma: report of further study. Archives of ophthalmology. 2011;129(3):377-379.
84. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile haemangiomas: a retrospective, multicentre, cohort study. Pediatric dermatology. 2012;29(1):28-31.
85. Puttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Haemangiomas. Pediatrics. 2016;138(3).
86. Chan H, McKay C, Adams S, et al. RCT of Timolol maleate gel for superficial infantile haemangiomas in 5- to 24-week-olds. Pediatrics. 2013;131(6):e1739-1747.
87. Achong MR, Pfafsky KM, Ogilvie RI. Comparison of cardiac effects of Timolol and Propranolol. Clinical pharmacology and therapeutics. 1975;18(3):278-286.
88. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical Timolol for infantile haemangiomas: putting a note of caution in «cautiously optimistic». Pediatric dermatology. 2012;29(1):127-130.
89. Frommelt P, Juern A, Siegel D, et al. Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. Pediatric dermatology. 2016;33(4):405-414.
90. Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile haemangiomas. European journal of pediatrics. 2013;172(11):1521-1526.
91. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. Current problems in surgery. 2000;37(8):517-584.
92. Smit JM, Bauland CG, Wijnberg DS, et al. Pulsed dye laser treatment, a review of indications and outcome based on published trials. British journal of plastic surgery. 2005;58(7):981-987.
93. Zhong SX, Tao YC, Zhou JF, et al. Infantile Hemangioma: Clinical Characteristics and Efficacy of Treatment with the Long-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser in 794 Chinese Patients. Pediatric dermatology. 2015;32(4):495-500.
94. aune KM, Lauerer P, Kietz S, et al. Combination therapy of infantile haemangiomas with pulsed dye laser and Nd:YAG laser is effective and safe. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2014;12(6):473-478.
95. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, et al. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. Archives of dermatology. 2010;146(11):1235-1239.
96. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile haemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011;64(5):833-838.
97. Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, Devillers AC, et al. Treatment and pain relief of ulcerative haemangiomas with a polyurethane film. Dermatology. 2000;200(1):31-34.

## Увага!

### Зміни в оформленні списку літератури

Згідно з Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» вносяться зміни в оформлення списку літератури у журналі. Відтепер оформлення здійснюється відповідно до стилю APA (American Psychological Association style), що використовується у дисертаційних роботах.

### Приклади оформлення літературних джерел

#### Журнальна публікація

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва статті. Назва журналу. 10(2); 3: 49-53.

#### Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Назва книги. Місто: Видавництво: 256.

#### Глава у книзі

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Назва розділу (глави). У кн. Автор книги. Назва книги. Під ред. Прізвище СС. Місто: Видавництво: 256.

#### Інтернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Назва статті. Назва журналу/книги (якщо є). URL-адреса публікації.

Оформлення літератури за новими вимогами підвищить можливості пошукових ресурсів в Інтернеті, та, як наслідок, цитованість авторів.