

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

НАРБУТОВ АНТОН ГЕННАДИЕВИЧ

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

14.01.19 – Детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Поляев

МОСКВА – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	
1.1 Общие сведения	13
1.2 Классификация	14
1.3 Гемангиомы	17
1.4 Фокальная нодулярная гиперплазия	20
1.5 Аденома	23
1.6 Клиническая картина и осложнения	24
1.7 Диагностика	25
1.8 Лечение	27
Глава 2. Материалы и методы	
2.1 Общая характеристика пациентов	34
2.1.1 Характеристика группы медикаментозного лечения	35
2.1.2 Характеристика группы эндоваскулярного лечения	38
2.1.3 Характеристика группы хирургического лечения	40
2.2 Методы обследования и лечения	42
2.2.1 Ультразвуковое исследование	44
2.2.2. Компьютерная томография печени	48
2.2.3 Диагностическая ангиография	49
2.2.4 Эндоваскулярная окклюзия	56
2.2.5 Терапия В-блокаторами.	61
2.2.6 Хирургическое вмешательство	64

Глава 3. Анализ результатов диагностических исследований	
3.1 Результаты общего осмотра	65
3.2 Результаты УЗ+ДС	70
3.3 Результаты КТ	72
3.4 Результаты диагностической ангиографии	74
3.5 Результаты морфологического исследования	80
Глава 4. Результаты лечения	
4.1 Результаты медикаментозного лечения	87
4.2 Результаты эндоваскулярного лечения	90
4.3 Результаты хирургического лечения	94
4.4 Сравнение результатов лечения	
4.4.1 Сравнение методов лечения по трем нозологиям	96
4.4.2 Сравнение результатов лечения детей с инфантильными гемангиомами различными методиками	102
4.4.3 Сравнение результатов лечения детей с ФНГ различными методиками	104
Заключение	107
Выводы	117
Практические рекомендации	118
Список сокращений	120
Список литературы	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Очаговая патология печени встречается с самого рождения и вплоть до глубокой старости. В настоящее время насчитывается большое количество нозологических форм, составляющих данную группу заболеваний. Они включают в себя как доброкачественные, так и злокачественные образования, сосудистые мальформации и опухолеподобные заболевания. Доброкачественные гиперваскулярные образования печени представляют собой особую группу нозологий, состав которой может существенно отличаться друг от друга, как по клиническим проявлениям, так и по лечебной тактике. [110; 111]

Кроме того, очевидно, что очаговая патология печени у детей и взрослых существенно различается. Существует некоторая неопределенность в терминологии. К примеру, зачастую в отечественной и мировой литературе любое доброкачественное гиперваскулярное образование печени называют гемангиомой. [4; 5; 14; 63; 80] Однако необходимо понимание того, что под данным термином могут скрываться совершенно различные по своей сути нозологические формы, и гемангиома младенца и пожилого человека представляет собой два различных заболевания. Которые различаются этиологически, клинически и лечебный подход к ним также кардинально отличается.

В то же время в последние десятилетия претерпел серьезные изменения взгляд на сосудистые образования, что наглядно отражается в классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий. Сосудистые поражения были разделены на опухоли и мальформации. [60] Это также находит свое отражение во взгляде на доброкачественные гиперваскулярные образования печени. Лечебный подход к различным нозологическим формам данной группы может кардинально различаться от медикаментозной терапии до трансплантации печени. В связи с этим, кроме дифференцирования очаговой патологии на доброкачественную и злокачественную, необходимо производить качественную

дифференциальную диагностику внутри групп, поскольку это обеспечит правильный подход к лечению данной патологии.

В связи с развитием медицинской техники, в последние годы произошло существенное улучшение диагностических возможностей, с чем связано увеличение выявляемости очаговой патологии печени. Соответственно, врачи столкнулись с большим потоком пациентов на ранних стадиях заболеваний, что позволило избежать большого количества осложненных случаев. Увеличение обращаемости пациентов и новые диагностические возможности позволили более широко взглянуть на проблему очаговой патологии печени. Дифференциальная диагностика стала более качественной. [100; 113] Возросшая актуальность данной проблемы потребовала создания новых протоколов диагностики и лечения этой сложной группы больных в условиях современного развития технического обеспечения клиник.

Кроме диагностических возможностей возникли и развиваются новые лечебные технологии, малоинвазивная хирургия, в частности рентгенэндоваскулярная хирургия, сочетающая в себе диагностические и лечебные возможности. В настоящее время в мире ежегодно проводится более семи миллионов интервенционных процедур. Развитие эндоваскулярной техники в хирургии не могло не отразиться на хирургии объемных образований печени. Современные возможности эндоваскулярной хирургии позволяют с успехом минимально инвазивно выполнять хирургическое лечение большого спектра очаговой гиперваскулярной патологии печени. Однако каждая лечебная методика нуждается в строгих показаниях и противопоказаниях. [17; 40; 47]

Кроме технического прогресса были открыты новые терапевтические возможности медицинских препаратов. [26; 27; 28; 29] Так в 2008 году в институте города Бордо (Франция) был открыт эффект В-блокаторов на инфантильные гемангиомы. [61] После проведенных по всему миру масштабных исследований препарат вошел в практику и в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения инфантильных гемангиом кожных покровов по всему миру. Однако

сообщения об использовании данного препарата в лечении инфантильных гемангиом внутренних органов единичны. [28; 45; 52; 87; 92] Соответственно возникает вопрос исследования эффективности и безопасности применения этого препарата при инфантильных гемангиомах печени.

В соответствии с вышесказанным становится ясна необходимость изучения группы доброкачественных гиперваскулярных образований печени, определения характерной клинической картины нозологических форм, составляющих группу, их дифференциальных признаков. В связи с развитием малоинвазивной хирургии и открытиями в области медикаментозной терапии, необходимо определение показаний и противопоказаний к применению каждого из терапевтических методов, исходя из их безопасности и эффективности, составление новых алгоритмов диагностики и лечения детей.

Степень разработанности темы исследования

Интерес к изучению различных видов доброкачественных гиперваскулярных образований печени нашел свое отражение в многочисленных исследованиях российских и зарубежных авторов. Проанализированы, изучены и использованы работы Гранова А.М., Шапкина В.С., Петрушина А.В., Boon L.M., Ishak K.G., Kassabjian A., Nguyen B.N. и др. В данной работе мы акцентировали внимание на сравнении открытых хирургических вмешательств с малоинвазивными методами лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей. Предложены дифференцированные подходы к диагностике и лечению ДГОП у детей. Опыт применения в-блокаторов для лечения инфантильных гемангиом кожных покровов достаточно хорошо изучен, нашел отражение в трудах Поляева Ю.А., Петрушина А.В., Шимановского Н.Л., Cavalli R, Erbay A., Léauté-Labrèze C. и других авторов. Данная методика позволила избежать хирургического вмешательства у большого количества детей с инфантильными гемангиомами, при этом достигнуть отличного клинического эффекта. Между тем, применение в-

блокаторов для лечения инфантильных гемангиом печени, которое может служить альтернативой хирургическому удалению и эндоваскулярным вмешательствам, до сих пор не было должным образом изучено. Кроме того, до сих пор окончательно не определена роль эндоваскулярной хирургии в лечении ДГОП, не проведено сравнение различных методов лечения и не определен дифференцированный подход при разных нозологических формах.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и лечения детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени.

Задачи исследования

1. Определить семиотику доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей.
2. Определить основные диагностические методы и разработать оптимальный алгоритм диагностики доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей.
3. Разработать дифференцированный подход к лечению доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей.
4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей различными методиками.

Научная новизна исследования

Произведен анализ нозологических форм, составляющих группу доброкачественных гиперваскулярных образований печени. Рассмотрен вопрос корректного использования терминологии. Выявлено, что клинические проявления заболеваний группы неспецифичны, зависят от размеров образования и его расположения в органе.

Проведен анализ эффективности диагностических методов и разработан алгоритм дифференциальной диагностики и лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени на основе принятой в клинике рабочей классификации.

Впервые произведен сравнительный анализ эффективности и безопасности различных методик лечения ДГОП у детей.

На основе анализа результатов исследования определены показания к медикаментозной терапии, эндоваскулярному и традиционному хирургическому вмешательству.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработка рабочей классификации с использованием терминологии согласующейся с общепринятыми современными классификациями сосудистых образований, позволяет на основании диагностического алгоритма производить тщательную дифференциальную диагностику доброкачественных гиперваскулярных образований печени. Проведение верификации нозологических форм необходимо для дальнейшего дифференцированного подхода к лечению пациентов.

Дифференцированный подход к лечению детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени позволяет избежать травматичного открытого хирургического вмешательства целой группе пациентов, которым

возможно проведение эндоваскулярного либо медикаментозного лечения. Малоинвазивное и медикаментозное лечение показали себя эффективными и позволили снизить количество осложнений, болевой синдром и продолжительность лечения. Основным методом лечения детей с инфантильными гемангиомами печени следует считать медикаментозное лечение В-блокаторами. Детям с фокальной нодулярной гиперплазией показано проведение эндоваскулярной окклюзии. А пациентам с аденомами печени оправдана хирургическая резекция ввиду возможности малигнизации.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени симптомы и структура жалоб неспецифичны, не позволяют верифицировать патологию без проведения инструментальных методов исследования.
2. Диагностический алгоритм доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей, основанный на рабочей классификации, позволяет определить показания к медикаментозному лечению и эндоваскулярной окклюзии, а следовательно, снизить число открытых оперативных вмешательств и улучшить результаты лечения.
3. Открытое хирургическое вмешательство, эндоваскулярная окклюзия и медикаментозное лечение - эффективные методы лечения различных форм доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей, однако существенно различаются по инвазивности, количеству осложнений, тяжести течения послеоперационного периода.
4. Медикаментозная терапия В-блокаторами является эффективным и безопасным методом лечения инфантильных гемангиом печени у пациентов в возрасте до 1,5 лет.
5. Эндоваскулярная окклюзия является эффективным и безопасным методом лечения детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени

без риска малигнизации. Данная методика позволяет достичь хорошего клинического эффекта с наименьшим количеством осложнений и гладким течением послеоперационного периода, обеспечивает отличный косметический результат. Эндоваскулярная окклюзия показана в качестве метода выбора для лечения пациентов с ФНГ и гемангиомами печени у детей старше 1,5 лет.

6. Хирургическое лечение является методом выбора для лечения пациентов с аденомами печени, ввиду их возможной малигнизации.

Степень достоверности результатов исследования

Статистический анализ материалов и результатов исследования выполнен при помощи программы «SPSS». Характеристики пациентов представлены при помощи методов описательной статистики. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для переменных, не имеющих нормальное распределение - U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона, или точного двустороннего критерия Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты работы были внедрены в практику отделений хирургического профиля РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы.

Материалы исследований и основные положения научной работы используются при чтении лекций студентам и проведения практических занятий с ординаторами на кафедре детской хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку безопасности и эффективности методов диагностики и лечения ДГОП у детей. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор больных и статистическая обработка результатов. Проведено ретроспективное сравнительное клиническое исследование с использованием физикальных и инструментальных методов исследования.

Апробация работы

Диссертация обсуждена на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры детской хирургии, курса детской хирургии и эндоскопической хирургии в педиатрии ФУВ и курса детской урологии-андрологии ФУВ, НИИ хирургической патологии и критических состояний детского возраста, отдела реконструктивной и пластической детской хирургии, кафедры анестезиологии и интенсивной терапии в педиатрии ФУВ, сотрудников отделения ДГКБ им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы, состоявшейся 20 декабря 2018 г.

Материалы диссертации доложены на Всероссийском конгрессе «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии» (Москва), всероссийском конгрессе «Радиология» (Москва), Всероссийском симпозиуме детских хирургов (Челябинск 2014 г.), конгрессе Европейского общества радиологов ECR (Вена 2014 г.), заседаниях общества детских хирургов Москвы и общества интервенционных радиологов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации и статистической обработке

полученных результатов, написании автореферата и диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.19 – Детская хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ в российских и международных изданиях, из них 8 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, включает 56 рисунков и 9 таблиц. Содержит 4 основные главы, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов, методов и результатов обследования, характеристик и результатов лечения, заключения, выводов, практических рекомендации и списка литературы. Список литературы состоит из 137 источников, в том числе 40 отечественных и 97 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения

Доброкачественные гиперваскулярные образования печени (ДГОП) представляют собой довольно разнообразную группу заболеваний, включают в себя новообразования, уникальные только для детского возраста, а также опухоли, более характерные для взрослых. Хотя первичные новообразования печени составляют малый процент солидных опухолей у детей, они довольно часто встречаются в практике детских хирургов и радиологов. Наиболее часто печень детей, также как и взрослых, поражается метастазами. Большинство первичных опухолей печени у детей злокачественны, лишь 1/3 составляют доброкачественные процессы, которые могут быть мезенхимальной либо эпителиальной природы. Наиболее часто встречающиеся доброкачественные некистозные образования печени у детей в порядке убывания — инфантильная гемангиоэндотелиома, фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), мезенхимальная гамартома, нодулярная регенераторная гиперплазия и гепатоцеллюлярная аденома. [63]

Понимание сосудистых опухолей у детей значительно затруднено из-за широкого спектра используемой терминологии. [4] В настоящее время в литературе часто любое доброкачественное гиперваскулярное образование печени называют гемангиомой. Однако необходимо понимание, что существует широкий спектр гиперваскулярных патологических образований печени у детей и далеко не каждое из данных образований может называться гемангиомой. Кроме того, морфологически и клинически гемангиомы у детей и взрослых представляют собой различные нозологии. Крайне важно производить тщательную дифференциальную диагностику данных образований, поскольку они различаются не только клинически, но и по лечебной тактике. [110; 111]

1.2 Классификация

На сегодняшний день отсутствует единая классификация доброкачественных гиперваскулярных образований печени. Mulliken и Glowacki разделили сосудистые новообразования у детей на две категории: высокоскоростные и низкоскоростные образования на основании характеристик кровотока. [95] В группу высокоскоростных вошли артериовенозные мальформации и истинная вазопролиферативная неоплазма – инфантильная гемангиома. Низкоскоростные образования включают венозные, лимфатические и капиллярные мальформации.

Очень важными в понимании сосудистой патологии являются работы А. П. Милованова, который производит четкое разделение сосудистых аномалий на опухоли и мальформации. Этот вопрос является одним из ключевых в осознании данной патологии, поскольку данные два типа патологии являются в корне различными, начиная от эмбриогенеза, заканчивая методами лечения и прогнозами [23; 38].

В 1863 году R. Virchow впервые описал морфологию гемангиомы и выделил 3 основных типа: простая (капиллярная), кавернозная (пещеристая) и рацемозная [130].

Шапкин В.С. в 1970 году подразделил гемангиомы печени на кавернозные (каверномы, плотные гемангиомы со значительно выраженным фиброзом и кальцинозом), гемангиоматоз печени с циррозом, без цирроза и смешанные гемангиомы печени [35].

Мо с соавторами при изучении 19 типов опухолей печени у детей выделили 2 группы образования на основании их иммунореактивности к белку транспорта глюкозы - GLUT-1. Первая группа включала GLUT-1 позитивные образования. Опухоли обычно были множественные без некроза и крупных сосудов, подвергались инволюции. Авторы называют данные образования инфантильными гемангиомами печени и считают их аналогами инфантильных гемангиом кожных покровов [12]. Вторая группа включала GLUT-1 негативные образования, которые

были в основном солитарные с центральным некрозом и крупными периферическими сосудами. Данные образования не регрессировали и не отвечали на медикаментозную терапию. Авторы обозначили данную группу как сосудистые мальформации печени с капиллярной пролиферацией [93]. Другие авторы выделяют дополнительно GLUT-1-негативные образования, которые подвергаются инволюции [69]. Таким образом GLUT-1 негативные образования представляют собой гетерогенную группу.

Выявление иммуногистохимического маркера GLUT-1 (белка транспорта глюкозы) позволило разделить принципиально разные образования и выделить отдельную нозологию – инфантильную гемангиому печени, поскольку ранее морфологически и гистохимически было невозможно дифференцировать гемангиому печени взрослого типа от инфантильной гемангиомы печени. Хотя известно, что данные образования отличаются по клиническим проявлениям, течению и лечебной тактике.

Наиболее современной на сегодняшний день является классификация опухолей печени у детей принятая на симпозиуме, посвященном опухолям печени в Лос-Анджелесе в 2011 году. Она охватывает весь спектр опухолей печени, как злокачественной, так и доброкачественной природы [88].

Ввиду большой гетерогенности группы гемангиом печени, находки при проведении инструментальных методов исследования зачастую различаются. Так гемангиомы печени могут иметь очень разнообразные проявления при ангиографическом исследовании. Группа авторов Североамериканских клиник провела исследование, на основании которого была предложена ангиографическая классификация гемангиом печени. В ней авторы выделили 5 типов опухолей в зависимости от характеристик кровотока и шунтирования крови внутри образования.

Ангиографическая классификация гемангиом печени:

Тип 1: Раннее заполнение аномальных каналов с накоплением и задержкой контрастного вещества, без шунтирования и без раннего контрастирования печеночных вен.

Тип 2: Узлы с высокоскоростным кровотоком, ранним наполнением вен, без видимого прямого шунтирования.

Тип 3: Прямое артериовенозное (включая артериопортальное) шунтирование.

Тип 4: Прямое портоvenозное шунтирование.

Тип 5: Прямое портоvenозное и артериовенозное шунтирование [79].

Данная классификация является уникальной, описывающей ангиографические типы гемангиом печени, однако касается только гемангиом, не включает другие формы ДГОП.

Общество по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) 1992 года разработало свою классификацию сосудистых аномалий [60]. (Таб.1)

Таб. 1. Классификация сосудистых аномалий ISSVA

<i>Сосудистые опухоли</i>	<i>Сосудистые мальформации</i>
Инфантильные гемангиомы	<i>Сосудистые мальформации с высокой скоростью кровотока</i>
Врожденные гемангиомы	Артериальные мальформации
регрессирующие (RICH)	Артериовенозные фистулы
нерегрессирующие (NICH)	Артериовенозные мальформации
Казабах-Мерритт синдром	макрофистулезная форма
«Tufted» ангиомы	микрофистулезная форма
Гемангиоэндотелиомы	<i>Сосудистые мальформации с низкой скоростью кровотока</i>
...	Капиллярные мальформации
	Венозные мальформации
	Лимфатические мальформации
	<i>Смешанные формы</i>

В ее основе лежит разделение всех сосудистых аномалий на 2 обширные группы: опухоли и мальформации. В обновленной классификации ISSVA 2012 года также учтено различие образований по иммунореактивности к GLUT-1, выделены GLUT-1-позитивные и GLUT-1-негативные гемангиомы.

С нашей точки зрения, данная классификация наиболее полно отражает весь спектр сосудистых аномалий, включая ангиодисплазии и опухоли. Однако данная классификация разрабатывалась в отношении сосудистых аномалий кожных покровов и не может быть в полной мере использована для патологии печени.

Таким образом, при наличии большого количества классификаций, описанных в мировой литературе, мы столкнулись с отсутствием единой, удобной для работы в клинической практике. Это потребовало от нас, создания собственной рабочей классификации доброкачественных гипervasкулярных образований печени.

1.3 Гемангиома

Первое описание гемангиомы печени принадлежит Dupuytren и Gruveilhier и датируется 1816 годом. Частота встречаемости гемангиом у новорожденных детей составляет около 2% [109], однако уже к году достигает 12% [70].

По литературным данным в популяции гемангиомы печени обнаруживаются от 0,4 до 7,3 % [57; 97; 106].

Инфантильная гемангиоэндотелиома, или инфантильная гемангиома печени, представляет собой сосудистое новообразование и является наиболее часто встречаемой доброкачественной опухолью печени у детей. Около половины случаев представлено солитарными образованиями, а половина мультифокальными. Несмотря на то, что биологическое поведение опухоли доброкачественное, возможны серьезные осложнения в виде развития печеночной

недостаточности, разрывов, кровотечений образований, сдавления соседних анатомических структур [91; 137].

Около 90% инфантильных гемангиом диагностируются в первые 6 месяцев жизни, из них каждая третья - в первый месяц [44; 57; 74; 98].

Отмечена частая встречаемость гемангиом (22,9%) у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 г. Отмечается более частое выявление множественных гемангиом при многоплодных беременностях [68; 98].

Гемангиомы чаще встречаются у девочек. Расовой предрасположенности нет. Отмечена высокая предрасположенность к гемангиомам у пациентов с гемигипертрофией и синдромом Беквита-Видемана [72]. Чаще всего инфантильные гемангиомы возникают спорадически. Однако, в одной из работ, выявлено, что у 34% пациентов у ближайших родственников в анамнезе были гемангиомы [48].

В большинстве случаев гемангиомы печени манифестируют как бессимптомное объемное образование брюшной полости, однако возможно развитие жизнеугрожающих осложнений [74] Существуют сообщения, что у 68% пациентов со множественными гемангиомами печени имеются и гемангиомы в других органах: в коже, трахее, надпочечниках, твердой мозговой оболочке. Другие исследователи указывают меньшую цифру 10 – 15% [74].

Существует несколько взглядов на морфогенез гемангиом. R. Virchow придерживался патогенетической теории, согласно которой гемангиомы возникают в результате неправильного развития сосудистых зачатков в области эмбриональных щелей лица и шеи. Основой для этой теории явилась наиболее частая локализация гемангиом на лице в области носа, вокруг глаз, рта. Однако данная теория охватывает лишь 1/3 всех гемангиом [131].

По данным А.А. Фомина, гемангиомы относятся к истинным опухолям, развивающимся из-за активной пролиферации ангиобластов, которые сохраняются в ткани с ранних стадий эмбриогенеза [33].

Инфантильные гемангиомы имеют фазу быстрого роста, которая может продолжаться до возраста 1 года, фазу плато, длительность которой составляет несколько месяцев и фазу инволюции до нескольких лет.

Клинически инфантильные гемангиомы подразделяют на капиллярные, кавернозные и смешанные, содержащие в себе признаки первых двух. Данное подразделение представляет собой только клиническую ценность, поскольку морфологически все 3 типа идентичны и предполагается, что представляют стадии одного процесса. Поскольку чаще всего в клинической практике исходно у ребенка возникает капиллярная гемангиома, которая с течением времени развивается в кавернозную либо смешанную. Судя по всему, это происходит из-за растяжения капиллярных полостей и превращения их в каверны [18].

Многие авторы считают термин «гемангиома» собирательным, объединяющим образования бластоматозного и неопластического характера [14].

Необходимо дифференцировать понятия гемангиома и инфантильная гемангиома, поскольку данные образования различаются морфологически, иммуногистохимически, обладают различным клиническим течением и требуют разной лечебной тактики. Применение термина инфантильная гемангиома возможно исключительно к GLUT-1 положительным опухолям детей раннего возраста [93].

В настоящее время наиболее оправдано разделение гемангиом на фокальные, множественные и диффузные. При этом фокальные гемангиомы могут быть врожденными, в то время как множественная и диффузная формы соответствуют клиническому течению инфантильных гемангиом [71]. Среди фокальных форм встречаются как быстро регрессирующие, так и не регрессирующие гемангиомы, в некоторых случаях требующие выполнения хирургических, эндоваскулярных вмешательств. Наиболее тяжелой формой является диффузная гемангиома печени, вызывающая ряд тяжелых осложнений, включающих гипотиреозидиз, вызванный экспрессией йодтиронин дейодиназы, сердечную недостаточность и компартмент-синдром [71; 113; 114; 136].

1.4 Фокальная нодулярная гиперплазия

Вторая по частоте встречаемости ДГОП у детей – фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) – доброкачественная эпителиальная опухоль печени, развивающаяся при поликлональной пролиферации гепатоцитов, купферовских клеток, сосудистых структур и билиарных трактов. ФНГ представляет собой гиперпластический процесс, при котором присутствуют все нормальные составляющие печеночной ткани, однако нарушена их организация. Структура опухоли сложная с хорошо дифференцированными гепатоцитами, формирующими узлы, разделенные фиброзными перегородками, которые объединяясь, формируют центральный звездчатый сосудистый рубец [73]. Количество купферовских клеток больше, чем в аденомах печени и гепатоцеллюлярных карциномах. ФНГ имеет характерный макроскопический вид. ФНГ не имеет капсулы, но при этом имеет склонность к достаточному ограничению от окружающей ткани печени и к дольчатому строению.

При осмотре гистологического материала невооруженным глазом ФНГ обычно представлена очагом более светлого цвета, чем окружающие ткани. У некоторых больных она не отличается от нормальной ткани печени, в связи с чем очаг бывает трудно обнаружить. Тогда отличительные признаки можно выявить на разрезе: ФНГ представлена центрально расположенным соединительнотканым рубцом звездчатой формы с радиально расходящимися фиброзными перегородками, разделяющими опухоль на дольки. Центральный рубец включает в себя артериальные мальформации с паукообразными сосудами, снабжающими составляющие ФНГ узлы.

Микроскопическое исследование подтверждает, что центральный звездчатый рубец связан с радиальными фиброзными септами, разделяющими гиперпластические узлы на маленькие единицы.

Артерии и фиброзные септы имеют толстые стенки. Купферовские клетки присутствуют в образовании иногда даже в большем объеме, чем в здоровой паренхиме печени. Билиарные протоки не связаны с билиарным деревом.

ФНГ представляет собой доброкачественное образование печени, по мнению ряда авторов, развивающееся как ответ паренхимы печени на имеющуюся сосудистую мальформацию [132]. В пользу данной гипотезы говорит тот факт, что зачастую ФНГ нередко сочетается с гемангиомами и сосудистыми мальформациями других органов [101; 115; 133].

В мировой литературе встречаются сообщения об образованиях, сочетающих в себе признаки гемангиомы и ФНГ [53; 102; 117].

ФНГ составляет 2% от всех первичных опухолей печени у детей от рождения до 20 летнего возраста [125]. Хотя считается, что опухоль развивается на месте сосудистой мальформации, сообщений о ФНГ у новорожденных и детей раннего возраста нет. Сообщается о преобладании ФНГ у женщин [73], однако образование также встречается у мужчин и детей раннего возраста.

По некоторым данным образование встречается в 80 – 95% случаев у женщин в возрасте 30 – 40 лет [52; 82; 83; 84].

Пациенты, принимающие комбинированные оральные контрацептивы, чаще других имеют клинические проявления и предъявляют жалобы, так как использование контрацептивов часто приводит к возникновению кровоизлияний и инфарктов в объемном образовании. Однако иногда связь между ФНГ и приемом комбинированных оральных контрацептивов значительно преувеличивается, так как в некоторых случаях роль контрацептивов в возникновении ФНГ доказать просто невозможно [75; 81; 83; 84]. Предполагается, что это недопонимание чаще всего возникает из-за того, что гепатоцеллюлярная аденома, опухоль с доказанной взаимосвязью с приемом комбинированных оральных контрацептивов, была ошибочно включена в ранние исследования ФНГ. Однако с другой стороны, КОКи могут способствовать росту ФНГ [73; 83].

У большинства пациентов (80 – 95%) ФНГ представлена солитарным образованием, средний размер опухоли составляет в диаметре 4 см [102].

В настоящее время существует разделение ФНГ на 2 основных типа: классический (80%) и неклассический (20%) [102]. Неклассический тип, в свою очередь, подразделяется на 3 подтипа: телеангиэктатическая ФНГ, ФНГ с клеточной атипией и смешанная ФНГ с гиперплазией и аденоматозом. Классическая ФНГ имеет все три характеристики: аномальное узловое строение, сосудистые мальформации и пролиферация желчных структур. Неклассическая ФНГ имеет 2 из 3-х характеристик, но всегда включает пролиферацию желчных структур [102].

Поскольку телеангиэктатическая ФНГ имеет схожие с гепатоцеллюлярной аденомой признаки, Paradis с соавторами провели исследование, в котором сделали попытку переклассифицировать телеангиэктатическую ФНГ с использованием молекулярного анализа [108]. Результаты показали, что телеангиэктатическая ФНГ имеет молекулярные особенности, более характерные для гепатоцеллюлярной аденомы, чем для ФНГ, в связи с чем было предложено называть телеангиэктатическую ФНГ телеангиэктатической гепатоцеллюлярной аденомой.

Поскольку опухоль доброкачественная и ей не характерен агрессивный рост, чаще всего (50–85%) обнаружение происходит случайно при инструментальных методах исследования, хирургических операциях и на аутопсиях [83; 84; 117].

О случаях малигнизации ФНГ в литературе не сообщается. Симптоматическое течение встречается в 20% случаев. Чаще всего пациенты с ФНГ предъявляют жалобы на тяжесть в животе (10-15%) и боль [73; 82; 102; 117].

В редких случаях возможен разрыв опухоли с развитием кровотечения. Уровень а-фетопротейна у пациентов с ФНГ остается в норме [55].

1.5 Аденома

Аденома печени – редкая доброкачественная опухоль печени. Существует 2 типа аденом печени: опухоли из билиарных протоков и печеночноклеточная аденома. Аденомы, исходящие из билиарных протоков чаще всего в размере менее

1 см и не представляют собой клинического интереса, в большинстве случаев обнаруживаются на аутопсиях. Печеночно-клеточные аденомы большие в размерах и им характерно развитие клинической картины.

Гепатоцеллюлярная аденома, или аденома печени, может ассоциироваться с приемом стероидов, особенно оральных контрацептивов.

При морфогистологическом исследовании аденома представлена листками гепатоцитов, не имеет ацинарной структуры, гепатоциты разделены расширенными синусоидами, которые как раз могут быть причиной гиперваскуляризации аденом. Довольно часто в аденомах присутствуют включения жира и гликогена. Купферовские клетки встречаются крайне редко, но их количество значительно меньше, чем в нормальной паренхиме печени, а функция их снижена. Билиарные тракты отсутствуют, что является важным гистологическим признаком для дифференциальной диагностики от ФНГ [67].

В большинстве случаев гепатоцеллюлярная аденома встречается у женщин репродуктивного возраста (средний возраст 30 лет). При ретроспективном анализе 44 пациентов с аденомами печени Weinman et al. сообщил о соотношении патологии у мужчин и женщин 1: 3,9 (9 мужчин к 35 женщинам) [133].

В детском возрасте образование встречается в основном у девочек старше 10 лет, часть из которых принимали оральные контрацептивы [111; 123; 125]. Риск возникновения аденом растет пропорционально увеличению продолжительности приема оральных контрацептивов и величине дозы эстрогена. Частота встречаемости аденом среди женщин, длительное время принимающих оральные контрацептивы составляет порядка 4 на 100000, при этом среди женщин не принимающих либо принимающих препараты менее 2 лет частота составляет 1 на 1млн. Сообщения DeMenis et al. указывают на связь возникновения аденом печени с беременностью [58].

Хотя аденомы печени чаще всего представлены солитарными образованиями, в 21% случаев встречаются множественные аденомы, которые

чаще всего связаны с гликогенозами и приемом анаболических стероидов [64]. Аденоматоз печени встречается крайне редко, однако в литературе описаны случаи 10 и более аденом печени у пациентов без типичных факторов риска в анамнезе [51; 67].

Аденомы чаще, чем ФНГ имеют клинические проявления. Обычно это боли в животе, симптом пальпируемой опухоли либо изменения в лабораторных анализах. Размер аденом варьирует от 1 до 19 сантиметров (в среднем 3-5 см) [42].

Также аденома часто встречается у детей с анемией Фанкони, что связано с терапией андрогенами. Существуют сообщения об ассоциации гепатоцеллюлярных аденом с некоторыми заболеваниями, например, гликогенозами 1 и 3 типов, галактоземией, диабетом. Кроме того, существуют сообщения о связи с врожденными аномалиями сосудов печени, такими как отсутствие или окклюзия воротной вены и прочими гиперваскулярными образованиями печени [46; 67; 112].

1.6 Клиническая картина и осложнения

В большинстве случаев доброкачественные гиперваскулярные образования печени асимптоматические и являются случайными находками. Однако при больших размерах и некоторых локализациях возможно симптоматическое течение. Симптомы при различных ДГОП неспецифичны, поэтому следует рассматривать клиническую картину целиком всей группы.

Наиболее частой жалобой при ДГОП является болевой синдром, возникающий как правило при подкапсульном расположении опухоли либо из-за растяжения капсулы печени при значительных размерах образования [15].

При аденомах печени относительно часто встречается внутриопухолевое кровотечение, которое происходит у 10% пациентов, либо в редких случаях разрыв опухоли с развитием внутрибрюшного кровотечения и гиповолемического шока [46]. Осложнения при аденомах печени случаются в основном при размере опухоли

более 5 см, включают кровотечение, реже малигнизацию в гепатоцеллюлярную карциному [42].

Кроме того часто возникает синдром холестаза при сдавлении желчевыносящих путей. Описаны случаи сдавления сосудистых структур и желчевыводящих путей вплоть до развития портальной гипертензии и механической желтухи [4; 53; 121]. Крайне редко при обширных опухолях происходит сдавление соседних органов с развитием гастро- либо дуоденостаза [21; 22].

Изменения в биохимическом анализе крови также неспецифичны и наиболее частые из них укладываются в синдром холестаза и тромбоцитопению. Развитие печеночной недостаточности возможно при тотальном гемангиоматозе и встречается крайне редко [14; 66].

В детском возрасте чаще всего мы сталкиваемся с отсутствием каких-либо жалоб со стороны ребенка [120]. Образование выявляется случайно при проведении диспансерного либо иного обследования по поводу другого заболевания.

По литературным данным осложнения в виде разрывов образований встречаются у пациентов с размерами образований более 5 см, однако могут быть весьма серьезными, требуют выполнения экстренного открытого либо эндоваскулярного хирургического вмешательства [21; 43; 54; 59; 78; 89; 119; 135].

1.7 Диагностика

В большинстве случаев доброкачественные гиперваскулярные образования печени выявляются случайно при диспансерном осмотре либо при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости по поводу других заболеваний. Таким образом, первой линией диагностики ДГОП в большинстве случаев является УЗИ, которое позволяет определить наличие образования, его локализацию в органе, размеры, топическое расположение относительно других

анатомических структур. Дуплексное сканирование дает представление о наличии кровотока в образовании и его характере. Ультразвуковое исследование в высокой степени субъективно, зависит от врача функциональной диагностики, выполняющего данное исследование, в связи с этим литературные данные относительно объективности и точности данного метода обследования довольно разнятся.

В литературе встречается большое количество публикаций о преимуществах и недостатках методов диагностики объемных образований печени. В большинстве случаев клиники руководствуются наличием у них того или иного диагностического оборудования.

Долгое время признавалась ключевая роль в диагностике ДГОП за ангиографическим исследованием [24; 30; 56; 99]. Это связано с большим опытом проведения ангиографических исследований, что позволяет с высокой точностью и достоверностью (до 98%) производить диагностику данной группы патологии [11]. Однако в настоящее время большинством авторов на первую линию диагностики выводятся менее инвазивные исследования, такие как КТ с контрастированием и МРТ [100]. Необходимость проведения ангиографического обследования оправдана после выполнения КТ или МРТ, поскольку последние методы, являясь менее инвазивными, позволяют исключить необходимость проведения ангиографического исследования целой группе пациентов, не требующих эндоваскулярной окклюзии образования.

Показаниями к проведению ангиографического обследования считается наличие гиперваскулярного образования печени, которое требует проведения эндоваскулярного лечения, невозможность выполнения КТ или МРТ либо экстренные ситуации, возникающие при разрыве образований с развитием кровотечений.

До настоящего времени довольно дискуссионен вопрос проведения диагностической биопсии. Ряд авторов, в том числе Гальперин, считают неоправданным проведение диагностической биопсии гиперваскулярных

образований печени, указывая на высокий риск развития осложнений в виде кровотечений [128]. Другие же хирурги допускают возможность применение метода в сложных случаях диагностики [14; 49; 55; 86].

1.8 Лечение

Лечебная тактика в отношении доброкачественных гиперваскулярных образований печени очень сильно варьирует от выжидательной тактики до радикальных оперативных вмешательств.

Учитывая относительно редкое количество осложнений, по литературным данным от 7 до 10%, многие авторы считают оправданной в ряде случаев выжидательную тактику при малых размерах образований и отсутствии клинических проявлений [1; 7; 10; 14; 34; 37]. Подобная тактика основана на ряде проведенных наблюдений за пациентами с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени.

Так по данным Yamagata, проводилось длительное наблюдение за группой из 104 пациентов с гемангиомами печени, среди которых не наблюдалось роста и осложнений на протяжении многих лет [134].

Trastek приводит 15-летнее наблюдение за 36 больными у которых в течение этого времени не наблюдалось отрицательной динамики [129].

Схожие данные приводят и другие хирурги, наблюдавшие больных с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени, у которых за время наблюдения не отмечалось роста образований, нарастания клинических проявлений, а осложнения были крайне редки [41; 96; 103; 107; 129].

Ряд авторов в вопросах лечебной тактики ориентируется на размеры образований, предлагается выжидательная тактика при размерах образования до 5 см, что связано с малым количеством осложнений и клинических проявлений подобных образований [8; 20].

С учетом редкого числа осложнений в виде разрывов образований менее 5 см, считается возможным детям с небольшими размерами ДГОП проведение динамического наблюдения [14; 21; 43; 54; 59; 78; 89; 115; 135].

Веронский Г.И. предоставляет данные наблюдения за 102 пациентами с доброкачественными образованиями печени, на основании которых предлагается проведение оперативного лечения пациентам с размерами образований более 3 см с динамикой к росту [6].

Другие авторы в определении показаний к оперативному лечению предлагают ориентироваться на наличие роста образования и клинические проявления независимо от размеров образования [76; 77; 94; 118].

Многие хирурги в отношении гипервакулярных доброкачественных образований печени придерживаются активной хирургической тактики [3; 5; 6; 62; 90].

В выборе хирургической тактики лечения существует множество мнений. В настоящее время предложено большое количество методик от открытых хирургических вмешательств различных объемов, до малоинвазивных методов лечения, в том числе лапароскопической резекции, радиочистой аблации, термоаблации, эмболизации, криодеструкции.

Многие авторы считают методом выбора в хирургическом лечении доброкачественных гипервакулярных образований печени резекцию печени в том или ином объеме, указывая на то, что она должна быть максимально экономной [2; 7; 9; 13; 34; 77; 124].

Ряд хирургов, стараясь сократить объем резекции, выполняют энуклеацию либо клиновидную резекцию печени [10; 19; 31; 80; 85].

Некоторые авторы напротив считают оправданным проведение радикальных оперативных вмешательств с удалением доли печени [25]. Однако данная тактика большинством хирургов используется исключительно в случае обширных образований, тотально либо субтотально поражающих одну из долей печени.

При локализации объемного образования в воротах печени и вблизи магистральных сосудов необходимо с крайней осторожностью выполнять, а в ряде случаев, при отсутствии выраженной клинической картины следует избегать возможной резекции [43; 65; 122].

Кроме того в литературе на сегодняшний день встречается большое количество малоинвазивных методов лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени, многие из которых тесно связаны с развитием новых технологий в хирургии. Некоторые из данных методик применяются в качестве паллиативного лечения при невозможности радикального лечения, либо как этапное лечение перед радикальной резекцией.

Сообщается о методике прошивания опухоли матрацными швами при поверхностном расположении опухоли [36].

Кроме того применяется криодеструкция либо склерозирование гемангиом печени различными агентами (спирт, Фибровэйн, Этоксисклерол и т.д.), что в ряде случаев позволяет достичь сокращения размеров образования с редукцией кровотока и остановкой роста [16; 32; 39]. Также есть сообщения о применении лучевой терапии со сходными клиническими результатами [99].

Nishida производил лигирование ветвей печеночной артерии у больных с гемангиомами печени, что приводило к исчезновению клинических проявлений и уменьшению размеров опухолей [104].

В настоящее время, в связи с развитием методов визуализации и катетерной техники, существует большое количество сообщений об эффективном проведении селективной и суперселективной эмболизации доброкачественных гиперваскулярных образований печени [17; 40; 47]. Эмболизация питающих сосудов используется как в виде самостоятельного метода лечения, так и для предоперационной подготовки с целью редукции кровотока образования, что снижает интраоперационную кровопотерю [7; 12; 17; 40].

В некоторых случаях при тотальном либо субтотальном поражении печени в основном при диффузной форме инфантильной гемангиомы прибегают к трансплантации печени [127].

Таким образом, единого мнения в показаниях к оперативному вмешательству и его методах в настоящее время нет. В большинстве случаев авторы руководствуются собственным опытом и возможностями клиники.

Открытые хирургические вмешательства сопряжены с большим количеством осложнений, длительным периодом госпитализации и послеоперационной реабилитации.

В детском возрасте открытые хирургические вмешательства являются крайне травматичными, в некоторых случаях состояние ребенка не позволяет производить подобные операции. Кроме того, послеоперационный период при открытых вмешательствах продолжителен, а осложнения встречаются довольно часто. Немаловажным также остается вопрос косметического дефекта после проведения лапаротомии, что безусловно наносит психологическую травму ребенку.

В настоящее время у детей с инфантильными гемангиомами предлагается при возможности воздерживаться от хирургического лечения и проводить медикаментозную терапию [26; 27; 28; 29].

На протяжении многих лет, в этих случаях в качестве первой линии лечения использовались системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), затем интерферон (IFN) и реже винкристин.

IFN -a -2a или 2b (1×10^6 — 3×10^6 ед/м²) индуцирует раннюю инволюцию больших гемангиом, блокируя миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибробластов за счет снижения продукции коллагена и основного фактора роста фибробластов с первыми признаками регрессии после 2 — 12 недель лечения [116].

Эффективность винкристина близка к 100% при режиме дозирования 0,05 -1 мг/м² инфузионно 1 раз в неделю с начальными признаками инволюции после 3 недель лечения.

Глюкокортикостероиды (ГКС) особенно эффективны при незрелых инфантильных гемангиомах, причем в фазу именно ранней, а не поздней пролиферации, их активность выше, когда особенно высок уровень эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), который является главной мишенью для стероидов. Преднизолон *per os* обычно назначается в дозе 5 мг/кг в течение 6 — 9 недель, затем в дозе 2 — 3 мг/кг еще 4 недели, переходя на альтернирующий прием следующие 6 недель [105].

Однако ГКС в большей степени тормозят рост опухоли, чем сокращают ее размеры. К тому же частота стабилизации и неполной ремиссии достигает всего 30 — 60% с первыми признаками улучшения только на 2 -3 неделе [116]

Кроме того многочисленный и подчас серьезные побочные эффекты, связанные с лечением интерфероном (лихорадка, миалгия, лейкопения, гемолитическая анемия, пульмонит, интерстициальный нефрит), винкристином (запор, боли в нижней челюсти, периферическая нейропатия, миелотоксичность) или преднизолоном (катаракта, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, диабет, стеатоз печени) нередко заставляют врачей и больных прерывать лечение этими препаратами.

На смену им, как считается, должен прийти пропранолол, широко известный в кардиологической практике неселективный В-адреноблокатор. Антиангиогенное действие пропранолола было открыто случайно в 2008 году группой исследователей детской клиники «Бордо» во Франции, когда для коррекции серьезного побочного эффекта преднизолона — обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, развившейся в ходе лечения ИГ лица, был назначен пропранолол. Уже на следующий день гемангиома изменила свой цвет, от интенсивно красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь. В течение года после первой

публикации пропранолол стал активно применяться в лечении ИГ, в том числе у недоношенных и маловесных новорожденных [61].

И хотя изучение механизма действия пропранолола при ИГ продолжается, основные механизмы действия известны уже сейчас.

По времени наступления и механизму действия пропранолола выделяют 3 главных лечебных эффекта [126]:

1. Начальный эффект — изменение цвета и плотности опухоли в пределах 1 — 3 дней о начала применения препарата, что обусловлено вазоконстрикцией вследствие уменьшения выделения NO: капиллярные эндотелиальные гемангиомы содержат В2-адренорецепторы, которые регулируют высвобождение оксида азота, обуславливающего эндотелиозависимую вазодилатацию [129].
2. Промежуточный эффект — блокирование ангиогенных сигналов VEGF, bFGF, MMP2 (матричная металлопротеаза) с приостановкой роста опухоли.
3. Долговременный эффект — индукция апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках капилляров с результирующей регрессией опухоли в течение 2 месяцев.

В настоящее время в мировой литературе собрано большое количество публикаций, в которых отражены отличные результаты лечения детей с инфантильными гемангиомами кожных покровов при минимальных побочных эффектах. Лечение инфантильных гемангиом В-блокаторами считается рядом авторов золотым стандартом [29].

Однако существуют также статьи и об успешном лечении инфантильных гемангиом печени В-блокаторами [28; 45; 52; 87; 92].

Таким образом предложено множество тактик лечения ДГОП от открытых хирургических вмешательств до медикаментозного лечения. Учитывая ранний возраст большинства наших пациентов, наш интерес составляют малоинвазивные

методы лечения. Большого интереса заслуживает медикаментозное лечение В-блокаторами, однако необходимо проведение анализа результатов подобного лечения и их сравнение с результатами лечения другими малоинвазивными методами. На основании полученных данных необходима разработка дифференциального алгоритма лечения пациентов с ДГОП.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В настоящее ретроспективное исследование вошли дети с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени, проходившие лечение в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2004 по 2014 год.

В исследование было включено 63 ребенка с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени в возрасте от 1 месяца до 16 лет. Средний возраст детей составил 5 лет 2 месяца.

Среди обследованных пациентов преобладали девочки с соотношением 3,2:2 (39:24), что совпадает с литературными данными. (Рис. 1)

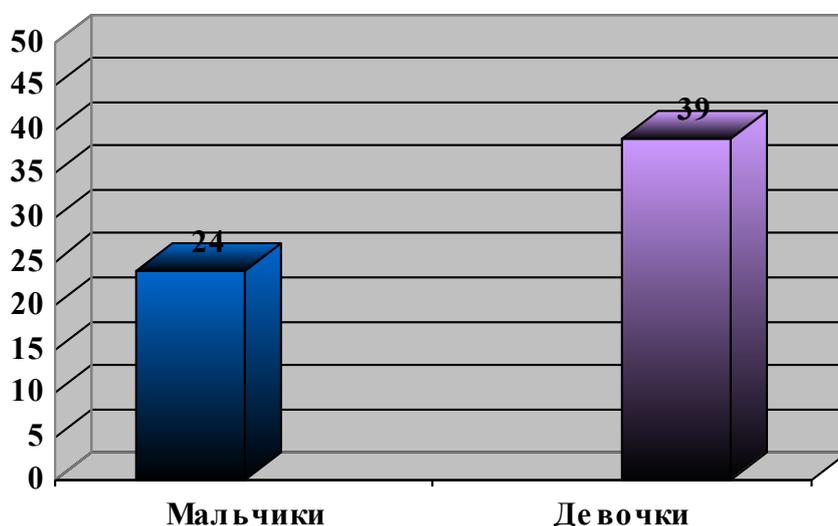


Рис. 1. Распределение пациентов по полу.

Распределение пациентов на группы осуществлялось с учетом нозологической формы, а также хронологически, в связи с тем, что терапия в-блокаторами начала применяться в клинике только с 2010 года.

В 1-ю группу вошли больные с ДГОП, которым применялось медикаментозное лечение инфантильных гемангиом печени неселективными В-блокаторами.

Вторую группу составили дети, которым была произведена эндоваскулярная окклюзия образований.

Группу сравнения составили дети, которым было выполнено открытое хирургическое вмешательство по поводу ДГОП.

2.1.1 Характеристика группы медикаментозного лечения.

В первую группу вошли дети, получавшие медикаментозную терапию В-блокаторами. Всего данная терапия была проведена 20 детям с инфантильными гемангиомами печени. Перед назначением терапии всем им была проведена тщательная дифференциальная диагностика, поскольку медикаментозному лечению подлежат только пациенты с инфантильными гемангиомами.

Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1.9 (7:13). Что соответствует литературным данным о большей встречаемости гемангиом печени у девочек. (Рис. 2)

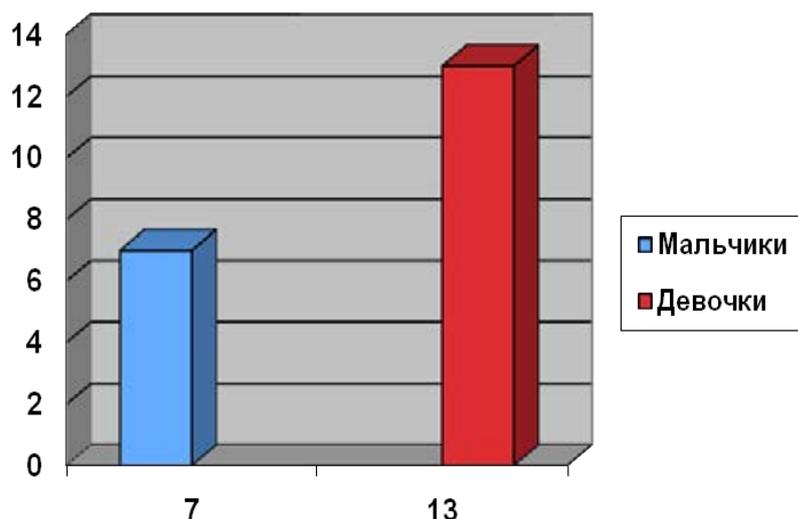


Рис. 2. Распределение по полу в группе медикаментозного лечения.

В большинстве случаев пациенты данной группы обращались к нам в раннем возрасте. Так в возрасте до 6 месяцев обратились 11 детей, до 1 года 3 ребенка и старше 1 года лишь 4 пациента. Средний возраст в группе составил 8 месяцев. (Рис. 3)

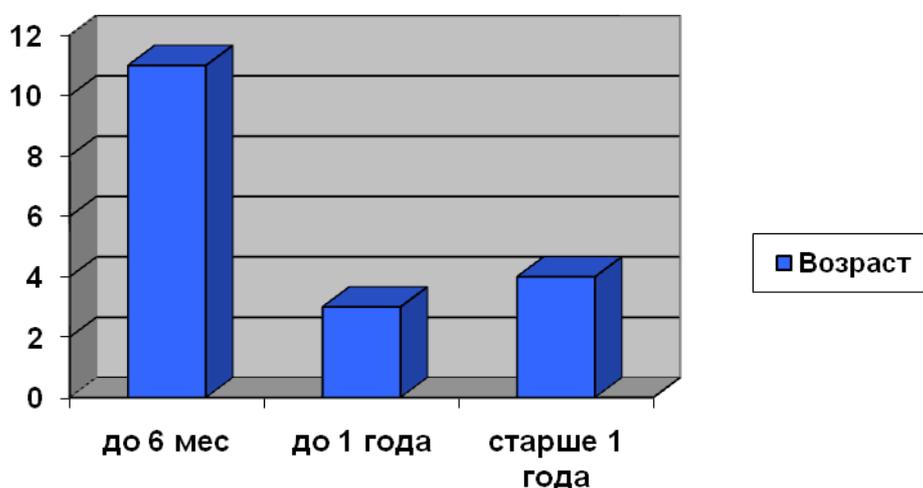


Рис. 3. Распределение по возрасту в группе медикаментозного лечения.

У 50% (n=10) больных выявлены множественные гемангиомы печени.

В большинстве случаев гемангиомы локализовались в правой доле печени. Такое расположение встречено у 8 детей. Гемангиомы левой доли обнаружены у 5

пациентов. У 7 больных определялось билобарное расположение, при этом в данных случаях определялись множественные гемангиомы печени. (Рис. 4)

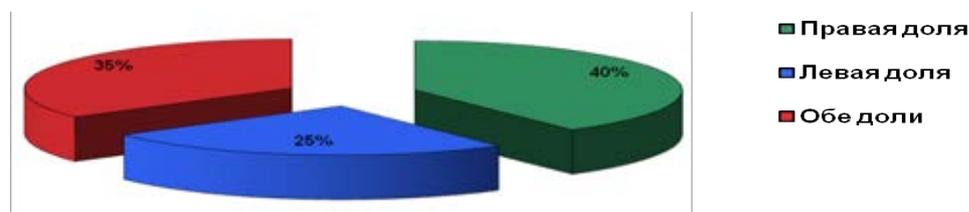


Рис. 4. Структура поражения долей печени.

Кроме того, отмечен высокий процент сопутствующих гемангиом кожных покровов у пациентов с множественными гемангиомами печени. Так среди детей первой группы таких пациентов было 5 (25%). Всего в первой группе в итоге было 6 (30%) детей с сопутствующими гемангиомами кожных покровов.

У одного ребенка определялось открытое овальное окно. Также один пациент страдал лимфангиомой шеи.

Размеры инфантильных гемангиом печени варьировали от нескольких миллиметров до 8,5 сантиметров.

Гемангиомы до 3 см в большинстве случаев были множественными. Так среди пациентов группы у 11 детей были обнаружены гемангиомы до 3 см, из них у 8 детей был выявлен множественный характер поражения. У 4 пациентов размер образований был от 3 до 5 см, у 5 детей более 5 см. (Рис. 5)

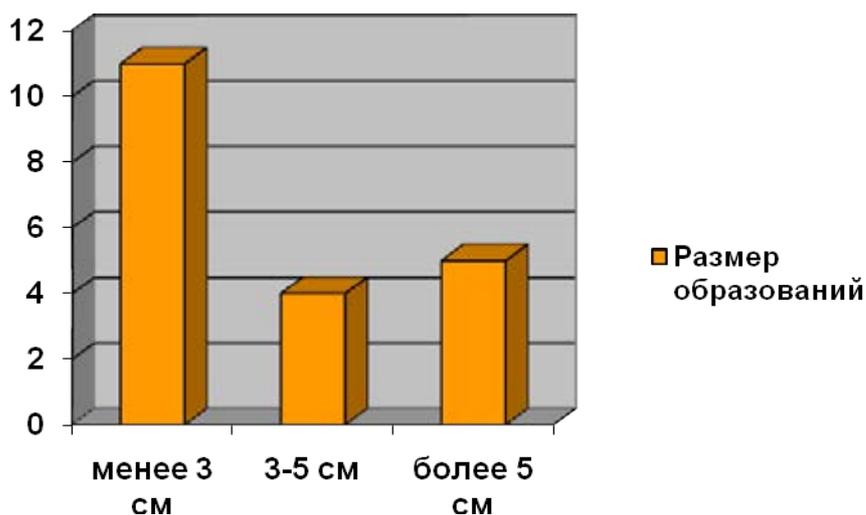


Рис. 5. Структура размеров объемных образований.

2.1.2 Характеристика группы эндоваскулярного лечения.

Во вторую группу вошли пациенты, которым была выполнена эндоваскулярная окклюзия объемных образований печени. Группу составили 22 ребенка.

Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:2 (7:15), что также соответствует литературным данным. (Рис. 6)

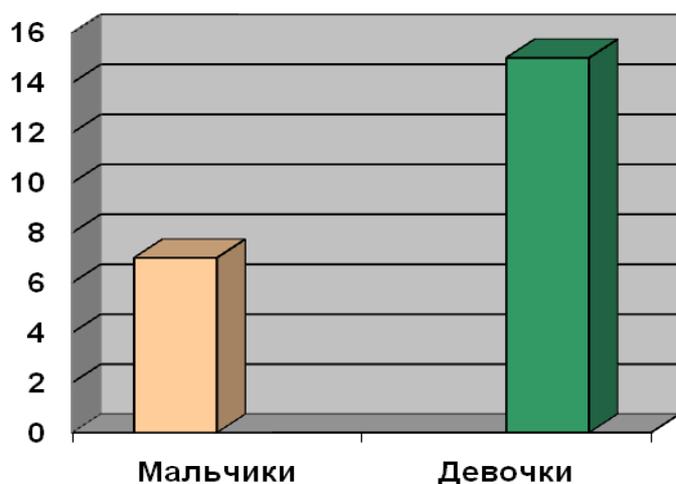


Рис. 6. Распределение по полу в группе эндоваскулярного лечения.

В группу вошли 10 пациентов с инфантильными гемангиомами печени и 12 детей с фокальными нодулярными гиперплазиями печени (ФНГ).

Возрастной состав варьировал от 3 месяцев до 16 лет. В большинстве случаев дети раннего возраста страдали инфантильными гемангиомами, реже ФНГ, а старшая возрастная группа была представлена исключительно ФНГ. Средний возраст составил 7 лет. При этом большинство пациентов было старше 10 лет (n=12). 5 пациентов были в возрасте до 1 года и 5 от 1 до 10 лет. (Рис. 7)

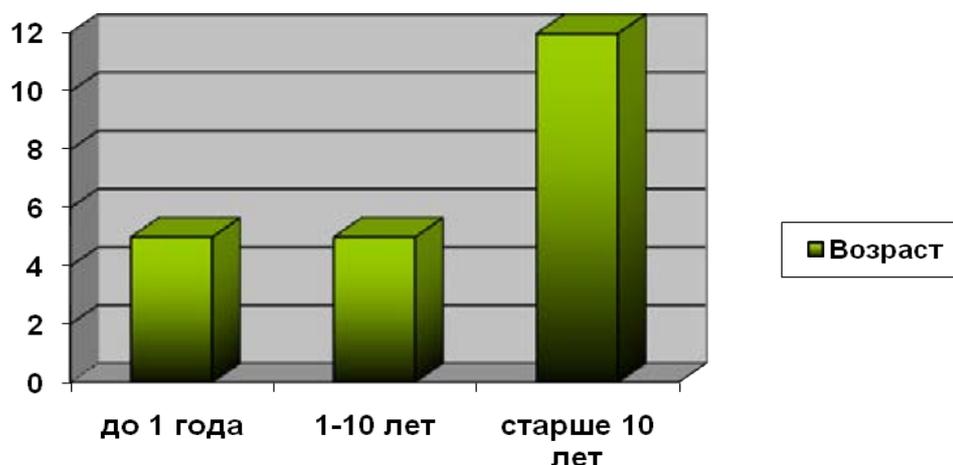


Рис. 7. Распределение по возрасту в группе эндоваскулярного лечения.

Множественные образования были характерны только для инфантильных гемангиом и встретились в группе у 3 детей. У 19 пациентов образования были представлены единичным узлом.

У большинства пациентов группы образования встречались в правой доле печени (n=12), в 4 случаях в левой доле и у двоих детей первого года жизни с инфантильными гемангиомами было обнаружено билобарное поражение. (Рис. 8) Размер объемных образований варьировали от 25 мм до 10 см.

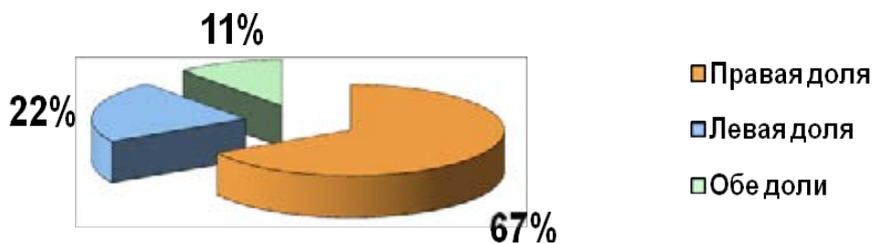


Рис. 8. Структура поражения долей печени.

2.1.3 Характеристика группы хирургического лечения.

В группу хирургического лечения вошел 21 пациент. Группу составили дети, которым было выполнено хирургическое удаление доброкачественного гиперваскулярного образования печени. Объем резекции варьировал от энуклеации до гемигепатэктомии и зависел от объема поражения печени и особенностей топографии и кровоснабжения. Среди пациентов группы у 10 пациентов была диагностирована ФНГ, у 9 инфантильная гемангиома, а у 2 пациентов аденома печени. (Рис. 9)

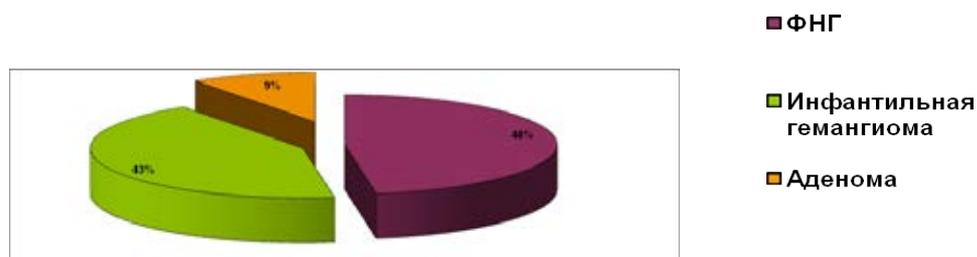


Рис. 9. Структура нозологических форм группы.

Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1 (10:11), что расходится с литературными данными о превалировании данного типа поражений у девочек. (Рис. 10)

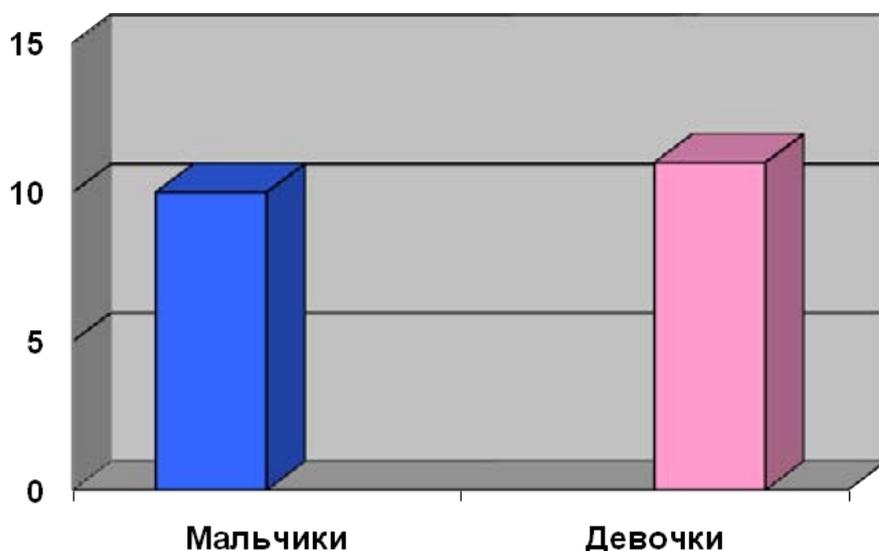


Рис. 10. Распределение по полу в группе хирургического лечения.

Обращает на себя внимание также то, что в нашем исследовании было относительно малое количество аденом печени, всего 2 наблюдения. И в обоих случаях это были мальчики, притом, что литературные источники однозначно указывают на превалирование аденом у лиц женского пола. Однако ввиду малого количества наблюдений это нельзя считать достоверным.

Возраст детей колебался в интервале от 1 месяца до 15 лет и составил в среднем 5 лет 3 месяца. Доля пациентов первого года жизни составила 48% (n=10).

В большинстве случаев (86%) образования у пациентов данной группы были одиночными. В одном наблюдении у ребенка определялось 2 инфантильные гемангиомы печени. А у двух пациентов отмечались множественные поражения печени. Так у ребенка 13 лет были выявлены множественные аденомы правой доли печени. А у ребенка 5 месяцев – тотальный гемангиоматоз печени.

Правая доля печени была поражена у 17 детей (81%), левая лишь у 3 детей, образования обеих долей встречено у 1 ребенка с множественными инфантильными гемангиомами печени. (Рис. 11)

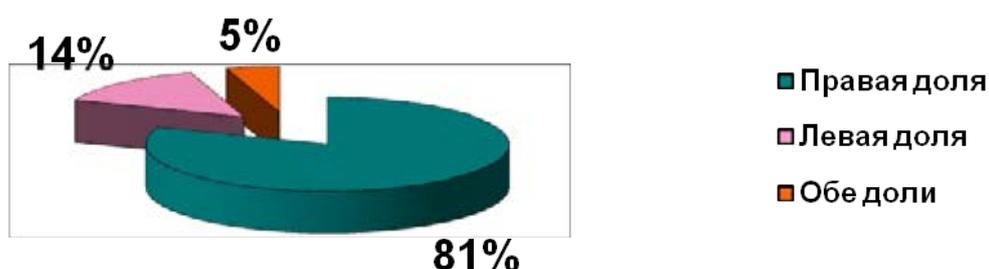


Рис. 11. Структура поражения долей печени.

Размеры образований составляли от 2,5 до 8 сантиметров.

2.2 Методы обследования и лечения

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало физикальные методы обследования (сбор анамнеза, жалоб, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию), лабораторные методы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, определение уровня онкомаркеров) и инструментальные методы обследования (УЗИ с дуплексным сканированием, КТ с контрастированием, ангиография, диагностическая биопсия).

Применение тех или иных инструментальных методов исследования зависело от необходимости дифференциального поиска.

В большинстве случаев (у 16 детей) объемное образование печени у пациентов обнаруживалось случайно при проведении ультразвукового

исследования по поводу прочих заболеваний либо при диспансерном осмотре. У 20% пациентов УЗИ проводилось в связи с наличием тех или иных жалоб. Детям с множественными гемангиомами кожных покровов выполнялось плановое УЗИ с дуплексным сканированием, поскольку литературные данные указывают на высокую частоту встречаемости гемангиом печени при наличии 3 и более гемангиом кожных покровов.

Всем детям с объемным образованием печени по данным УЗИ выполнялись лабораторные анализы с определением уровня онкомаркеров (а-фетопротеина). У всех пациентов в нашем исследовании уровень определяемого а-фетопротеина находился в рамках референсных значений.

После обнаружения объемного образования печени по данным ультразвукового исследования и определения его гиперваскулярного характера при применении дуплексного сканирования, возникала необходимость проведения дифференциальной диагностики для разделения пациентов по нозологиям, согласно рабочей классификации созданной на основе классификации сосудистых аномалий ISSVA. В основе рабочей классификации также было положено разделение на группу опухолей и мальформации. Фокальная нодулярная гиперплазия занимает промежуточное положение, однако была отнесена к группе мальформаций, поскольку развивается как ответ на имеющуюся сосудистую мальформацию. (Таб. 2)

Таблица 2. Рабочая классификация доброкачественных гиперваскулярных образований печени (ДГОП).

ОПУХОЛИ	МАЛЬФОРМАЦИИ
Инфантильная гемангиома (GLUT+)	Сосудистые мальформации с высокой скоростью кровотока: Артериальные мальформации Артериовенозные фистулы Артериовенозные мальформации
Гемангиома (GLUT -)	Сосудистые мальформации с низкой скоростью кровотока: Капиллярные мальформации Венозные мальформации Лимфатические мальформации
Аденома	Фокальная нодулярная гиперплазия

2.2.1 Методика ультразвукового обследования

Поскольку зачастую объемное образование печени выявлялось по месту жительства при проведении УЗИ, дети, поступающие в клинику в большинстве случаев имели на руках результаты исследования. Однако считаем необходимым для повышения достоверности и проведения контрольного обследования на этапах лечения выполнять повторное УЗИ всем без исключения детям, поступающим в клинику с диагнозом объемное образование печени.

Ультразвуковое исследование, выполняемое на современных аппаратах позволяет с высокой степенью точности определить наличие опухолевых узлов, их структуру и топическое расположение, соотношение с близлежащими сосудами. Кроме того, существует возможность измерить линейные размеры образования и

вычислить его объем. Немаловажным является вопрос состояния здоровой ткани печени. (Рис.12)



Рис. 12. УЗИ ребенка с множественными инфантильными гемангиомами печени.

Для диагностики гиперваскулярных образований печени крайне важно выполнение доплерографии с дуплексным сканированием, поскольку этот метод позволяет определить гемодинамические параметры кровотока в опухоли и окружающих сосудах, линейную и объемную скорости кровотока, наличие внутриопухолевого артериовенозного сброса. Знание этих параметров очень важно для определения дальнейшей лечебной тактики. (Рис. 13)



Рис. 13. УЗ+ДС пациента с гемангиомой печени.

Ультразвуковые исследования выполнялись на аппаратах экспертного класса Agilent Sonos 5500 и BK Medical с использованием мультисекторных конвексных датчиков с диапазоном 2,5 – 5 МГц.

При подготовке к исследованию производилось исключение из пищи продуктов, способствующих газообразованию и вздутию живота (овощи, фрукты, черный хлеб). Накануне вечером выполнялась очистительная клизма. Само исследование проводилось натощак.

Для полной оценки печени выполнялось сканирование в продольной, поперечной и косой плоскостях. Производилось исследование при положении пациента на кушетке лежа на спине и на боку (правом либо левом). Оценивалось состояние каждого сегмента печени.

В первую очередь проводилась оценка состояния печени в целом, ее положение, размеры долей, контуры. Далее проводилось описание структуры паренхимы, ее эхогенности. При обнаружении патологического очага выполнялось его подробное описание, включавшее: локализацию образования, его форму (моно- или полициклическую), размеры, контуры, наличие либо отсутствие капсулы, эхогенность и структуру, соотношение с окружающими сосудами и желчными протоками. Дуплексное сканирование позволяло оценить внутриопухолевый кровоток, его тип и характеристики.

После проведенного исследования выполнялся расчет объема образования по формуле:

$V = (\pi \cdot d^2 / 6) \cdot x \cdot y \cdot z$, где x, y, z – длина, ширина, высота опухоли. (Рис. 14)



Рис. 14. УЗИ пациента с ФНГ. Измерение размеров образования.

В большинстве случаев УЗИ с дуплексным сканированием позволяло выявить и достаточно точно определить объем образования, его топик и характеристики кровотока.

Кроме того, относительная простота метода и его неинвазивность позволила активно применять его для проведения контрольных обследований пациентов на этапах лечения с целью контроля динамики процесса.

Контрольное УЗИ проводилось всем пациентам на этапах лечения. В группе пациентов после проведения эндоваскулярной окклюзии УЗ+ДС выполнялось на сроках 3, 7 суток после процедуры, далее через 1, 3 и 6 месяцев. Детям с инфантильными гемангиомами печени исследование проводилось при назначении лечения, через 7 дней после начала медикаментозной терапии, далее через 1, 3, 6 месяцев.

2.2.2. Методика компьютерной томографии.

После проведения ультразвукового исследования в большинстве случаев не удавалось провести качественную дифференциальную диагностику объемных образований печени, в связи с этим необходимо было выполнять КТ с внутривенным контрастированием. В большинстве случаев пациентам в нашей клинике выполнялась КТ, что связано с особенностями технического оснащения и доступности метода.

КТ выполнялись на диагностическом оборудовании General Electrics (США).

В большинстве случаев исследования проводились под наркозом, что связано с возрастом пациентов.

Обязательным условием было внутривенное контрастирование, поскольку только в этом случае возможно получение достаточно полной информации о гипervasкулярном образовании, его кровоснабжении, особенностях топографии близлежащих сосудов. (Рис. 15)



Рис. 15. КТ с внутривенным контрастированием пациента с множественными гемангиомами печени.

Очень важным моментом в исследовании является характер накопления и выведения контрастного препарата в объемном образовании и характер его контрастирования в разные фазы кровотока.

Кроме того выполняется обязательная оценка структуры опухоли, ее расположение в печени и соотношение с близлежащими кровеносными сосудами и желчными протоками.

2.2.3 Методика диагностической ангиографии

Диагностическая ангиография в большинстве случаев не требует проведения специальной предоперационной подготовки. Исключения составляют пациенты с нарушениями гемостаза, что связано с опасностью кровотечений при выполнении исследования и в послеоперационном периоде. В нашем исследовании мы не сталкивались с данной проблемой.

Эндоваскулярные операции проводились в двух рентгенохирургических операционных на ангиографических комплексах AdvantX и Innova 3100 фирмы GeneralElectrics (США). (Рис. 16)



Рис. 16. Современная рентгенохирургическая операционная.

Для выполнения автоматического введения контрастного препарата использовались автоматические инжекторы MarkV Provis Medrad.

По-возможности, мы стараемся проводить эндоваскулярные процедуры без наркоза. Но в таком случае проведение процедуры требует контакта врача с пациентом, понимания ребенком процедуры, ее необходимости, этапов. Пациент должен спокойно лежать без совершения движений. Основными требованиями являются отсутствие действий, мешающих врачу, а также возможность задержки дыхания для выполнения съемки. Если пациент способен выполнить эти условия, то возможно проведение исследования без наркоза. Однако наш опыт показывает, что, несмотря на согласие ребенка на безнаркотное исследование и обещания хорошего поведения, далеко не всегда в операционной дети сохраняют спокойствие, иногда случаются неконтролируемые истерики, ребенок отказывается от процедуры, начинает мешать работать хирургу. Для таких случаев необходимо присутствие анестезиолога в операционной, который всегда готов к переводу исследования в наркотное.

Для выполнения ангиографии при патологии печени наиболее удобным считаем правый трансфеморальный доступ, позволяющий достаточно удобную катетеризацию печеночных артерий, а также удобный с точки зрения ориентировки большинства органов управления современной ангиографической установки. Кроме того бедренная артерия является самой крупной поверхностно расположенной артерией, что актуально при проведении процедур у детей, поскольку у них диаметр сосудов достаточно мал, что может привести к трудностям пункций.

При выполнении процедуры без наркоза производится местная анестезия места пункции 2% раствором Лидокаина. Исходно выполняется внутривенное введение небольшого количества раствора. Далее пальцы хирурга устанавливаются в проекции пульсации бедренной артерии и игла проводится латеральнее, а затем медиальнее артерии с введением раствора Лидокаина. Крайне важным моментом является аспирационная проба, которая производится для предотвращения внутрисосудистого введения препарата.

После обезболивания места пункции переходят к катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру. (Рис. 17)

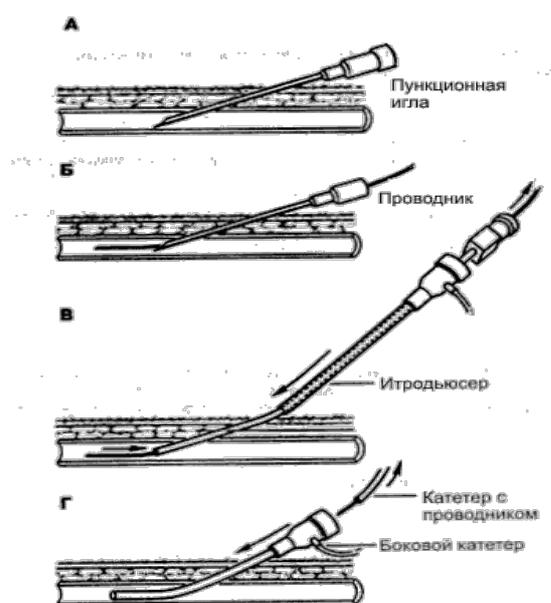


Рис. 17. Схема катетеризации по Сельдингеру.

Для этого производится пальпация пульсации в проекции бедренной артерии. Далее на 1-2 см ниже паховой складки выполняется введение пункционной иглы срезом вверх под углом 45°. При попадании иглы в артерию, в канюле появляется пульсирующая алая кровь, однако в связи с тем, что у детей раннего возраста артериальное давление ниже, чем у взрослых, зачастую пульсация может отсутствовать. Поэтому, если возникают сомнения положения иглы, необходимо до установки интрадьюссера завести в иглу проводник и проконтролировать его положение. В своей практике мы используем мягкие J-проводники, которые не наносят повреждений стенке сосуда, а их форма позволят управляемо проводить их в необходимый просвет.

При нахождении проводника в артерии, он располагается левее позвоночного столба, согласно ходу аорты, а при положении в вене – правее, соответственно нижней полой вене. После того, как хирург уверен, что произведена пункция артерии, пункционная игла удаляется, а по проводнику заводится интрадьюссер. В настоящее время на рынке представлено большое количество интрадьюссеров, в большинстве случаев все они являются качественными и безопасными, отвечающими всем современным требованиям. Учитывая детский возраст, малый размер артерий, мы используем интрадьюссеры диаметром 4-5 F, длиной 5-10 см. (Рис. 18)

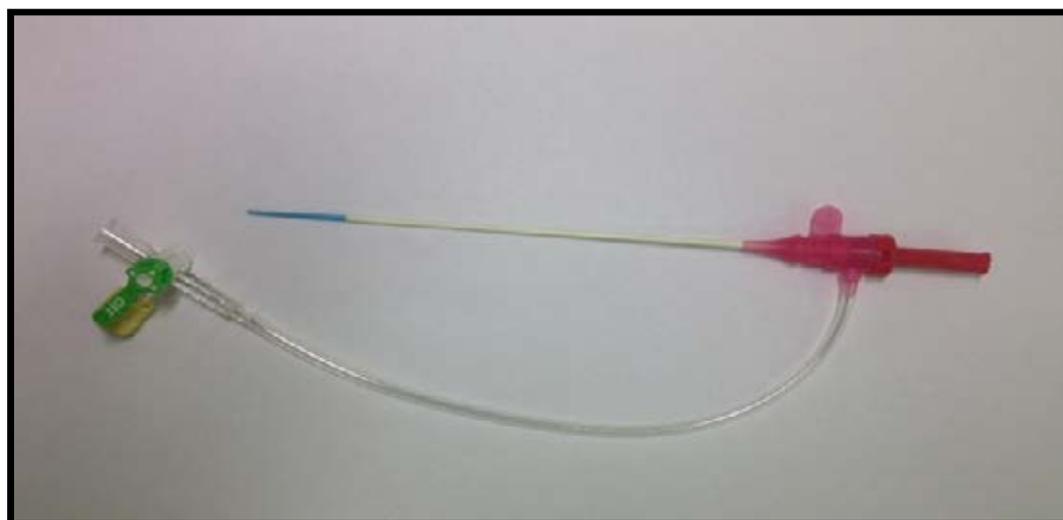


Рис. 18. Интрадьюссер Terumo 4F.

Малый диаметр позволяет избежать большого пункционного отверстия в сосуде, что в свою очередь обеспечивает меньшую травматизацию сосуда и позволяет выполнять более качественный и быстрый гемостаз, снижает вероятность осложнений, связанных с пункцией бедренной артерии.

Для выполнения диагностических ангиографий использовались современные мягкие катетеры 4-5 F, различных длин и форм. При необходимости выполнения брюшной аортографии использовались катетеры формы pigtail с множественными отверстиями в дистальной части (Рис. 19). Данный тип катетеров позволял выполнять тугое контрастирование аорты и ее основных ветвей и выявлять источники кровоснабжения объемных образований печени.

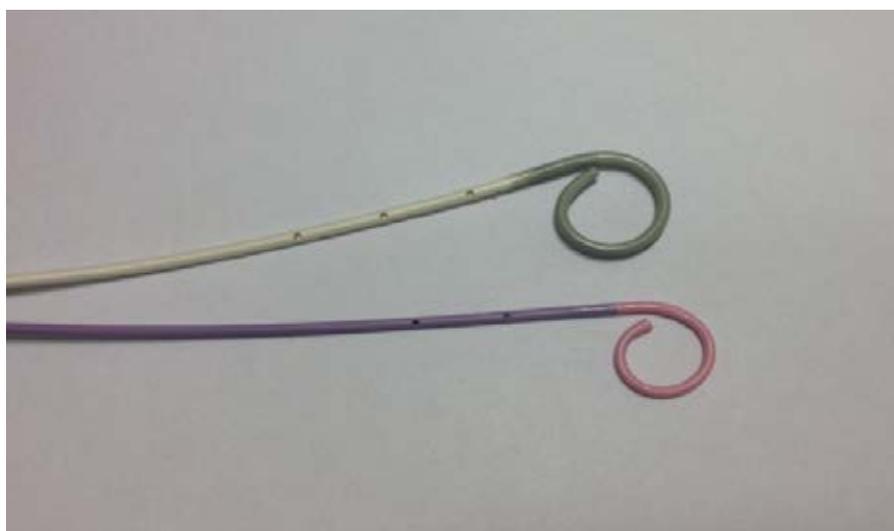


Рис. 19. Катетеры Pig tail.

Для селективной катетеризации чревного ствола и печеночной артерии наиболее удобной формой считаем катетеры Cobra (Рис.20).

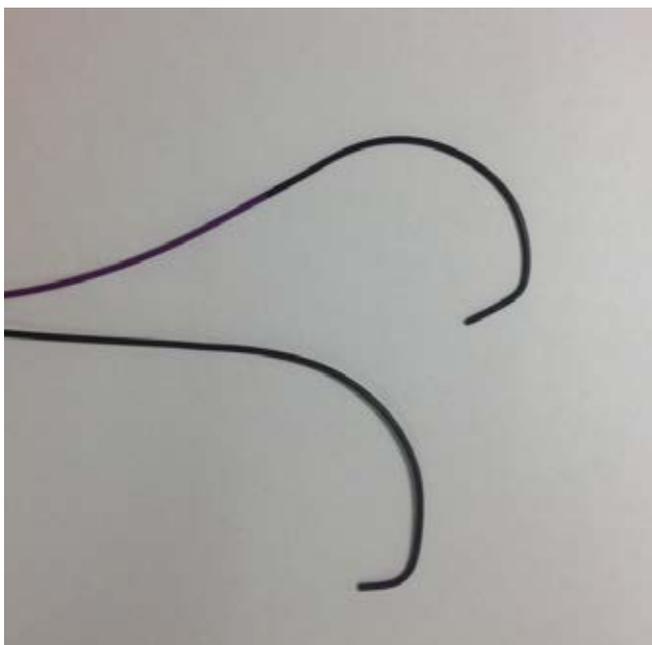


Рис. 20. Катетеры Cobra.

Они различаются по жесткости и углу дистальной части, данные параметры катетеров подбирались индивидуально, исходя из особенностей ангиоархитектоники пациента.

Для проведения диагностического катетера использовали управляемые проводники с изменяемой жесткостью концевой отдела, что крайне важно для безопасной суперселективной катетеризации ветвей печеночной артерии. (Рис. 21)

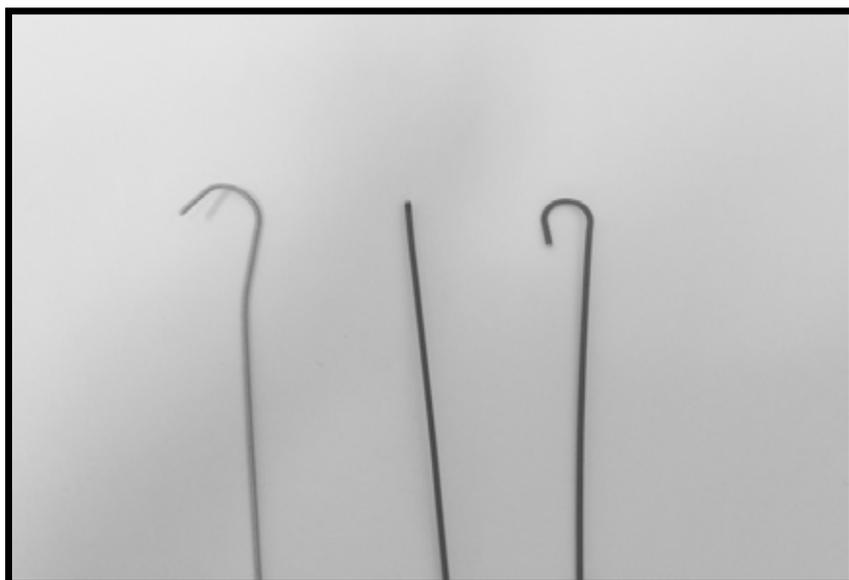


Рис. 21. Управляемые проводники различной формы.

После селективной установки диагностического катетера в общую печеночную артерию выполнялась печеночная артериография. (Рис. 22)



Рис. 22. Печеночная артериография.

Следующим этапом после проведения печеночной ангиографии выполнялась мезентерикопортография с использованием того же диагностического катетера Cobra. (Рис. 23)



Рис. 23. Мезентерикопортография.

Мезентерикопортография позволяла получать контрастирование портальной системы печени. Это необходимо для определения характеристик контрастирования объемного образования в портальную фазу кровотока и его соотношения с ветвями воротной вены.

В ряде случаев при сложной локализации и топографии опухоли, наличии множественных источников кровоснабжения либо множественных образованиях, когда оставались диагностические вопросы, выполнялась ротационная ангиография с 3D реконструкцией. Во многих ситуациях данный вид исследования позволил уточнить топологию и особенности кровоснабжения опухоли, что явилось крайне необходимым для диагностики и последующего лечения пациентов. (Рис. 24)



Рис. 24. Ротационная ангиография с 3D реконструкцией.

2.2.4 Методика эндоваскулярной окклюзии

После завершения диагностического этапа, при необходимости выполнялась эндоваскулярная окклюзия поражений. В большинстве случаев для этого

использовались микрокатетеры, которые при помощи коаксиальной техники проводились суперселективно к опухоли, что крайне необходимо для выполнения максимально дистальной окклюзии.

В своей практике мы используем 3 основных типа эмболизирующих материалов: сферы, цилиндры и спирали. Выбор эмболоагента осуществляется исходя из особенностей ангиоархитектоники и объема поражения. «Золотым стандартом» считается максимально возможная дистальная эмболизация сферами PVA. (Рис. 25)



Рис. 25. Сферы PVA и цилиндры гидрогеля.

Однако для проведения дистальной эмболизации очень важна суперселективная постановка катетера в афферентные сосуды образования, исключающая заброс эмболизирующих сфер в здоровую паренхиму печени. Кроме того применение сфер невозможно при артериовенозном шунтировании, поскольку происходит миграция эмболов в венозное русло с последующей неконтролируемой эмболизацией отдаленных органов.

При невозможности выполнения дистальной эмболизации, производится окклюзия цилиндрами гидрогеля либо спиралями. (Рис. 26)



Рис. 26. Оклюзионная спираль

Окклюзия спиралями применяется относительно редко, поскольку целесообразно ее проведение для эмболизации только массивных объемных образований, поражающих целый сегмент. При этом выполняется окклюзия сегментарной ветви печеночной артерии. Однако чаще всего даже при таких поражениях мы прибегаем к комбинированной дистально-проксимальной эмболизации, что обеспечивает лучший лечебный эффект.

На сегодняшний день существует целый спектр окклюзионных спиралей, изготавливаемых из различных сплавов с вплетением в них нитей дакрона, синтетического материала, обеспечивающего увеличение площади спирали для улучшения адгезии и увеличения агрегации тромбоцитов. Подбор спирали осуществляется индивидуально, исходя из калибра и длины окклюдированного сосуда. В своей практике мы используем спирали, доставляемые как через обычный диагностический катетер, так и микроспираль, предназначенные для доставки по микрокатетеру.

После выполнения эмболизации производится контрольная ангиография, на которой оценивается степень окклюзии, необходимость введения дополнительного эмболагента, наличие либо отсутствие контрастирования патологического образования. При удовлетворенности результатом процедуры, катетеры удаляются, производится тщательный гемостаз с последующим наложением на место пункции давящей повязки на сутки.

Рис. 27 – 30 – этапы выполнения диагностики и эндоваскулярной окклюзии.



Рис. 27. Брюшная аортография. В артериальную фазу определяется гипеваскулярное образование в проекции правой доли печени., кровоснабжающееся из правой печеночной артерии.



Рис. 28. Целиакография. В артериальную фазу определяется гипеваскулярное образование в проекции правой доли печени, кровоснабжающееся из правой печеночной артерии. И объемное образование в проекции левой доли печени и селезенки, источник кровоснабжения неясен.

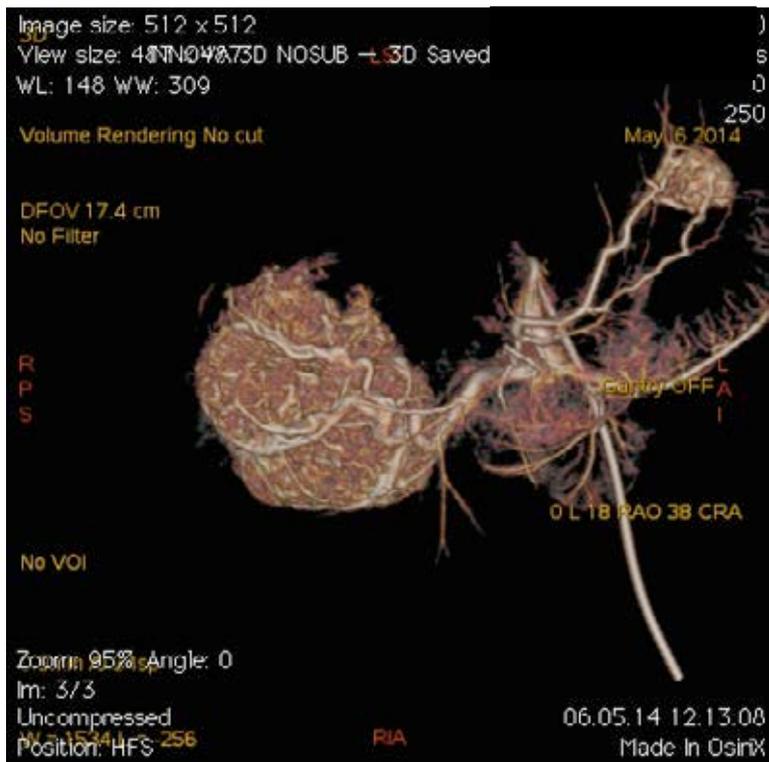
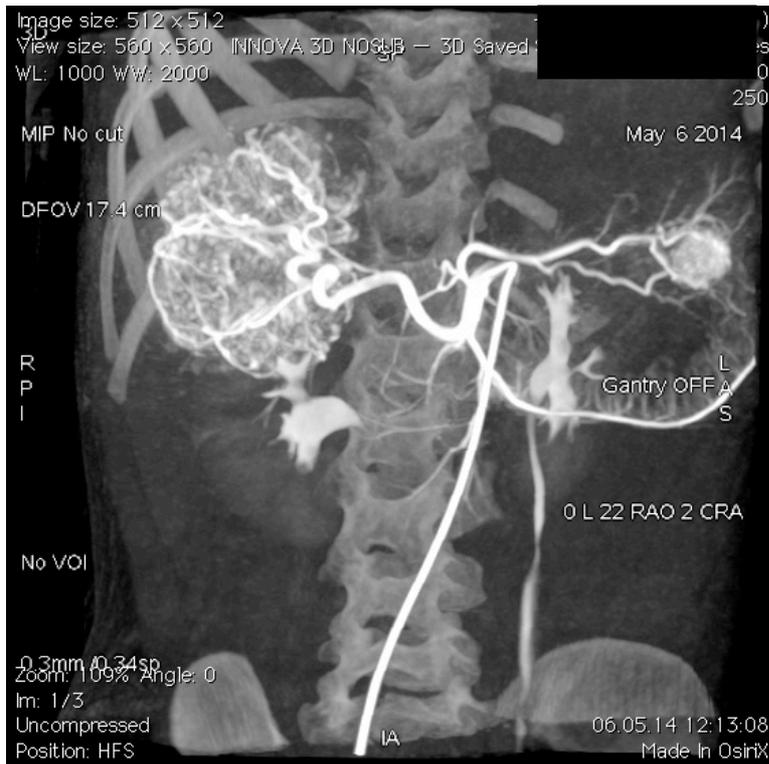


Рис. 29 а, б. Ротационная ангиография с 3D реконструкцией. В артериальную фазу определяется гипervasкулярное образование в правой доле печени, кровоснабжающееся из правой печеночной артерии. И объемное образование левой доли печени, кровоснабжающееся из левой печеночной артерии.

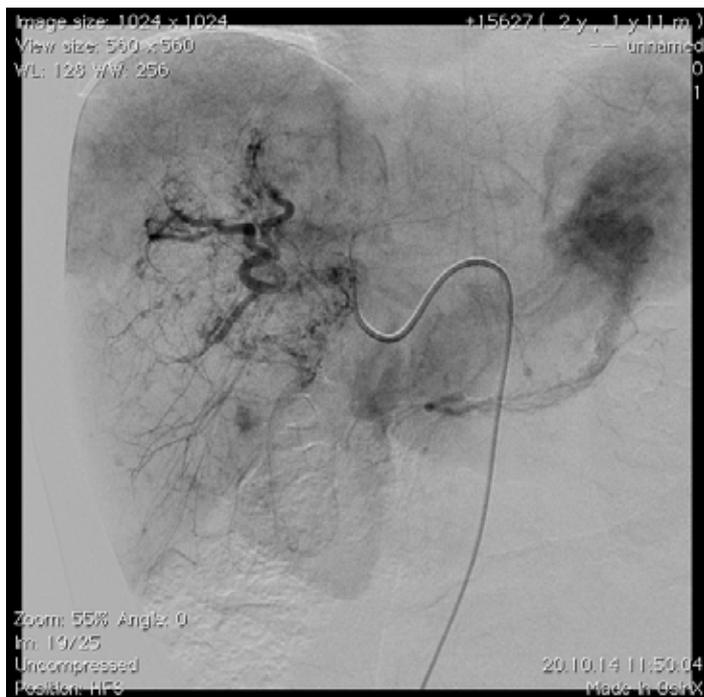


Рис. 30. Контрольная ангиограмма после проведенной эмболизации. Контрастирование патологического образования не определяется.

В первые послеоперационные сутки требуется соблюдение пациентом строгого постельного режима, запрещается сгибание конечности, на которой проводилась пункция, в тазобедренном суставе. В послеоперационном периоде ребенок получает антибактериальную и при необходимости обезболивающую терапию.

2.2.5 Методика терапии В-блокаторами.

Применение медикаментозной терапии возможно только пациентам с инфантильными гемангиомами печени. Данные о неэффективности терапии В-блокаторами, которые периодически приводят некоторые из наших коллег связаны исключительно с неверной дифференциальной диагностикой. Либо назначением терапии на поздних сроках.

Терапия инфантильных гемангиом В-блокаторами была начата в нашей клинике в 2010 году. Данный вид лечения является off-label терапией, поскольку препарат пропранолол является неселективным В-блокатором и применяется для

лечения пациентов с кардиопатологией, а в инструкции к нему отсутствуют показания для применения при гемангиомах. Это связано с тем, что эффект пропранолола в лечении гемангиом был открыт сравнительно недавно лишь в 2008 году. В связи с этим для применения В-блокаторов в лечении инфантильных гемангиом нами было получено разрешение этического комитета.

Исходно мы проводили терапию инфантильных гемангиом кожных покровов данным препаратом с отличным клиническим эффектом. Впоследствии было решено применить эту методику и для лечения инфантильных гемангиом печени, поскольку морфологически они сходны с гемангиомами кожных покровов.

Необходимым условием для терапии В-блокаторами является тщательно проведенная дифференциальная диагностика, поскольку требуется уверенность, что у пациентов именно инфантильная гемангиома печени. Иначе данная терапия окажется неэффективной, кроме того дискредитирует метод. Существуют критерии, при которых мы можем думать об инфантильной гемангиоме печени. В первую очередь следует обратить внимание на возраст пациента. Инфантильная гемангиома – это патология, возникающая у детей первого года жизни. Что отражено в названии нозологии. Кроме того, при проведении инструментальных исследований, обнаруживается гипervasкулярный характер данных образований. Обязательным условием является отрицательный уровень онкомаркеров. Кроме того подозрение на инфантильную гемангиому печени может также возникнуть при наличии сопутствующих инфантильных гемангиом кожных покровов. Однако это не является достоверным диагностическим критерием, поскольку в нашей практике мы встречались с пациентом с инфантильной гемангиомой кожных покровов и гепатобластомой печени.

Пропранолол, как и любой медикаментозный препарат, не лишен побочных эффектов в виде брадикардии, гипотензии, АВ-блокады, бронхоспазма (чаще всего у детей с атопиями или медленных метаболизаторов пропранолола), редко кожно-аллергических реакции.

Если подобные нарушения присутствуют исходно, то это считается противопоказанием к назначению пропранолола. С этим связана тщательность отбора пациентов для терапии пропранололом.

Исходно всем пациентам, которым планируется лечение пропранололом, проводилась ЭКГ и консультация кардиолога. При отсутствии противопоказаний к назначению В-блокаторов со стороны кардиолога, производилось взвешивание ребенка для расчета дозировки.

Поскольку терапия является offlabel, то согласно законодательству и протоколу этического комитета, родители пациентов заполняли специально разработанную форму согласия, в которой указаны все возможные побочные и ожидаемые лечебные эффекты препарата. Проводилась подробная беседа с родителями, во время которой подробно разъяснялась патология ребенка, возможные методы лечения и преимущества терапии пропранололом в данном конкретном случае. Объяснялись предполагаемые эффекты от терапии и возможные осложнения.

Начальная дозировка препарата производилась из расчета 1 мг/кг/сут. Далее при отсутствии значимого клинического эффекта при контрольном УЗ+ДС печени, производилось увеличение дозы до 2 мг/кг/сут. Согласно фармакодинамике препарата, его прием должен осуществляться с минимальным интервалом 8 часов. В связи с этим, пропранолол давался детям в 2-3 приема.

После каждого приема препарата через 1 час выполнялось измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления с обязательной записью в историю болезни. Это необходимо для проведения мониторинга динамики изменений и соответствия возрастным нормам ЧСС и АД. При возникновении брадикардии либо снижения АД ниже возрастных норм, выполнялась корректировка дозы пропранолола. Сохраняющаяся брадикардия и гипотензия считалась показанием к отмене препарата.

Обязательным условием являлось выполнение контрольной ЭКГ через 1 неделю приема препарата. При отсутствии значимых изменений на ЭКГ, соответствии ЧСС, АД, интервалов электрической проводимости сердца возрастным нормам, ребенок выписывался домой под наблюдение хирурга и кардиолога.

После выписки контроль ЧСС и АД после каждого приема препарата не требовался. Выполнялось контрольное ЭКГ 1 раз в месяц с последующей консультацией кардиолога. При повышении веса ребенка проводилась корректировка дозы препарата для сохранения дозировки в объеме 1 мг/кг/сут.

После окончания лечения препаратом, требовалась постепенная отмена пропранолола. В течение 2 недель прием осуществлялся в половине дозы, после чего препарат полностью отменялся.

2.2.6 Методика хирургического вмешательства

Выбор объема резекции печени осуществлялся исходя из локализации объемного образования. Все операции проводились под эндотрахеальным наркозом, преимущественно с использованием эпидуральной анестезии.

Хирургический доступ осуществлялся из срединной лапаротомии либо двуподреберным разрезом с обязательным положением больного на валике.

Исходно выполнялась ревизия брюшной полости, после чего рассекалась круглая и серповидная связки печени для ее мобилизации и ревизии. Печень осматривалась и пальпировалась, при необходимости выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование, определялась локализация опухолевых узлов. Принималось окончательное решение об объеме резекции. Предпочтение отдавалось анатомическим резекциям, при наличии множественного поражения выполняли гемигепатэктомию, атипичные варианты резекции печени.

После резекции печени выполнялся гемостаз прошиванием либо аргоновым коагулятором. В некоторых случаях использовались различные виды гемостатических материалов. Под печень устанавливался дренаж. В послеоперационном периоде ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводилась инфузионно-корректирующая, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных производили с применением программы SPSS. Данные представляли в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывных нормально распределенных переменных, а также в виде абсолютных значений и процентов для категориальных данных. Анализ нормальности проводился с помощью теста Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для переменных, не имеющих нормальное распределение - U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона, или точного двустороннего критерия Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты общего осмотра

Среди наших пациентов в большинстве случаев заболевание выявлялось случайно и какие-либо жалобы отсутствовали. У 14 детей были выявлены жалобы диспепсического характера. Тяжесть в правом подреберье отмечалась у 14 детей. Жалобы на периодические боли в правых отделах живота встречались крайне редко и были выявлены в 17% случаев (у 11 пациентов). Кроме того у 8 пациентов отмечалась периодическая тошнота и потеря аппетита. При сравнительном анализе жалоб пациентов в трех группах получено статистически достоверное различие по частоте жалоб на боли в животе ($p=0,027$) и тяжесть в правом подреберье при сравнении пациентов с инфантильными гемангиомами и ФНГ ($p=0,000029$), а также на слабость и утомляемость при сравнении детей с инфантильными гемангиомами и аденомами ($p=0,026$). Трактовка данной разницы затруднительна, поскольку пациенты с инфантильными гемангиомами относятся к ранней возрастной группе, и не могут в полной мере выражать жалобы. Вследствие этого считаем более достоверными данные анализа симптомов пациентов. (Таб. 3)

Таблица 3. Структура жалоб пациентов с ДГОП.

Жалобы	Инфантильные гемангиомы (n=39)	ФНГ (n=22)	Аденомы (n=2)	p
Боли в животе	3	7	1	0.027(ИГ vs. ФНГ) 0.188 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Тошнота, рвота	2	5	1	0.087(ИГ vs. ФНГ) 0.143 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Слабость, утомляемость	5	4	2	0.71(ИГ vs. ФНГ) 0.026 (ИГ vs. А) 0.054 (ФНГ vs. А)
Потеря аппетита	3	5	1	0.124(ИГ vs. ФНГ) 0.188 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Тяжесть в правом подреберье	0	9	0	0.000029(ИГ vs. ФНГ) 1 (ИГ vs. А) 0.51 (ФНГ vs. А)

При осмотре детей в большинстве случаев отсутствовали признаки поражения печени. У 7 пациентов определялись гемангиомы кожных покровов, впоследствии при проведении инструментальных исследований у этих детей были выявлены инфантильные гемангиомы печени.

У 14 детей отмечалась гепатомегалия. Среди пациентов с гепатомегалией у 2 выявлено диффузное поражение печени, а у 12 отмечались массивные образования до 9,5 см. Симптом пальпируемой опухоли брюшной полости определялся у малого количества детей, лишь в 10% случаев (n=6). При этом данные образования были

достаточно больших размеров, чаще всего тотально либо субтотально поражали одну из долей печени. При анализе симптомов в трех группах статистически достоверных различий не получено ($p > 0,05$), за исключением гемангиом кожных покровов, которые встречались только у пациентом с инфантильными гемангиомами печени (получено достоверное различие при сравнении детей с ИГ и аденомами $p = 0,042$). (Таб. 4)

Таблица 4. Структура симптомов, выявленных при физикальном осмотре пациентов с ДГОП.

Симптом	Инфантильные гемангиомы (n=39)	ФНГ (n=22)	Аденомы (n=2)	p
Гепатомегалия	8	6	0	0.75 (ИГ vs. ФНГ) 1 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Симптом пальпируемой опухоли	2	4	0	0.176(ИГ vs. ФНГ) 1 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Гемангиомы кожных покровов	7	0	0	0.042(ИГ vs. ФНГ) 1 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Положительный симптом Ортнера	7	5	1	0.74(ИГ vs. ФНГ) 0.356 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)
Увеличение объема живота	2	0	0	0.53 (ИГ vs. ФНГ) 1 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)

Проведен анализ встречаемости нозологических форм в зависимости от пола ребенка, который показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$). (Таб. 5)

Таблица 5. Встречаемость различных нозологий в зависимости от пола.

	ИГ	ФНГ	А	
Мальчики	15	9	2	0.92(ИГ vs. ФНГ) 0.166 (ИГ vs. А) 0.199 (ФНГ vs. А)
Девочки	24	13	0	0.74(ИГ vs. ФНГ) 0.356 (ИГ vs. А) 1 (ФНГ vs. А)

Также не было получено статистически значимых различий при сравнении размеров образования у детей разного пола ($p = 0,802$).

Таким образом, жалобы и находки физикального осмотра пациентов с ДГОП в большинстве случаев отсутствовали. В ходе анализа данных получено статистически достоверное большее число жалоб у пациентов с ФНГ и аденомами, однако трактовка этих данных затруднительна, поскольку дети с инфантильными гемангиомами относились к младшей возрастной группе, соответственно не могли в полной мере выразить жалобы. Статистически достоверных различия при анализе симптомов в трех группах не получено, что может говорить о неспецифичности симптомов при ДГОП, за исключением гемангиом кожных покровов, которые наблюдались только у детей с инфантильными гемангиомами печени и показали статистически достоверную разницу в сравнении с ФНГ.

3.2 Результаты УЗ+ДС

УЗИ с дуплексным сканированием было выполнено всем пациентам ($n = 63$) до проведения лечения. При этом ультразвуковое исследование позволяло выявить наличие объемного образования и его гипervasкулярный характер во всех случаях, но не позволяло установить верный нозологический диагноз.

Гемангиомы на ультразвуковом исследовании выглядели как округлые образования с четкими контурами. Эхогенность гемангиом повышенная, но в ряде случаев при больших кавернозных гемангиомах была смешанной. (Рис. 31)



Рис. 31. УЗИ и дуплексное сканирование пациента с гемангиомой печени.

ФНГ не имели специфичной ультразвуковой картины, были как пониженной, повышенной либо нормальной эхогенности. Имели ровные, иногда несколько расплывчатые контуры. Характерна гипervasкуляризация. В некоторых случаях определялось изменение прямолинейности хода сосудов, сдавление желчных

ходов. Иногда структура выглядела неоднородной, дольчатой. В центральной части зачастую визуализировался фиброзный рубец. Ход сосудов центрипетальный.

Эхогенность аденом варьировала. Структура была неоднородной. Контуры аденом были неровными, четкими.

УЗИ в В-режиме позволяло во всех случаях определять наличие объемного образования печени, его линейные размеры.

Определялось топическое положение образования по отношению к прилежащим сосудам печени, расположение в самом органе.

Так по данным УЗИ образование печени в большинстве случаев локализовалось в правой доле.

Для определения особенностей кровотока потребовалось использование дуплексного картирования. В ходе которого нами во всех случаях был определен гипervasкулярный характер образований.

Таким образом, в нашем исследовании УЗИ с дуплексным картированием позволило в 100 % случаев выявлять объемное образование печени, его топичку и определять характер его кровоснабжения. Однако в большинстве случаев данные ультразвукового исследования не позволяли проводить точную дифференциальную диагностику, поскольку доброкачественные гипervasкулярные образования печени не обладают четкими дифференциальными ультразвуковыми признаками и могут представлять совершенно разнообразные картины при исследовании. В связи с этим требовалось проведение других инструментальных исследований.

3.3 Результаты КТ

При возникновении сомнений в диагнозе после выполнения УЗИ, детям в нашей клинике производилась компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Детям раннего возраста компьютерная томография проводилась под аппаратно-масочным наркозом.

Компьютерная томография с внутривенным контрастированием была выполнена 60% пациентов (n=38). И позволила определить очаговый характер поражений, более точно описать топику и структуру образований, провести тщательную дифференциальную диагностику в 65,7 % случаев (n=25).

Выполнялась обязательная оценка изображений в 4 фазы: нативную, артериальную, венозную и отсроченную.

В нативную фазу гемангиомы демонстрировали сниженную плотность. При введении контрастного вещества картина заполнения гемангиом различалась. Так гемангиомы малых размеров (до 3 см) демонстрировали равномерное накопление контрастного препарата в артериальную фазу и сохранение контрастирования в венозную фазу (n=9). Для гемангиом больших размеров характерным признаком было контрастирование от периферии к центру (n=11). В артериальную фазу происходило контрастирование периферических отделов опухоли, а в венозную фазу – центральных.

По данным КТ диагноз гемангиома удалось установить 15 пациентам.

Фокальная нодулярная гиперплазия была диагностирована на КТ у 8 больных. В нативную фазу ФНГ представляется изоинтенсивной с окружающей паренхимой печени. При больших размерах может визуализироваться псевдокапсула из-за сдавления окружающей паренхимы. Также определяется центральный фиброзный рубец. При контрастировании отмечается гиперинтенсивность образования, толстые питающие артерии. Дольчатое строение

образования с перегородками, расходящимися от центрального рубца, в которых проходят сосуды. (Рис. 32 а,б)

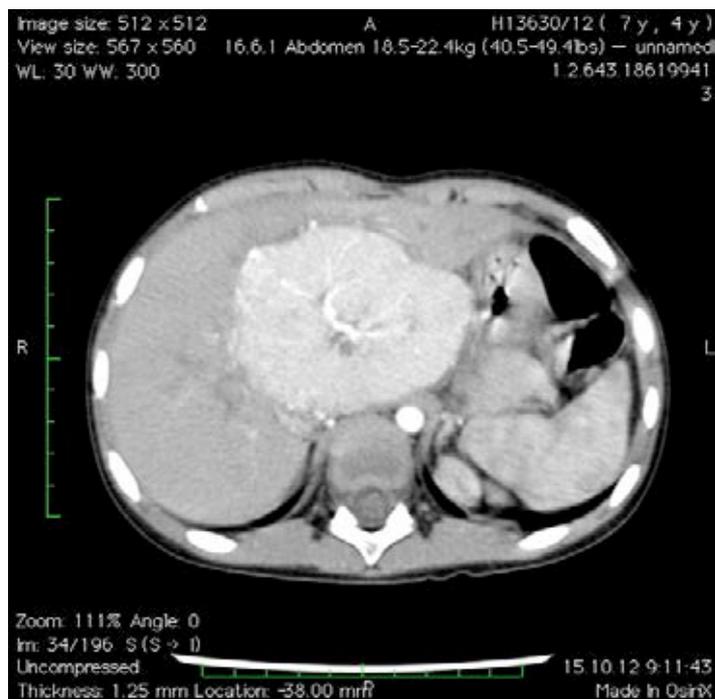
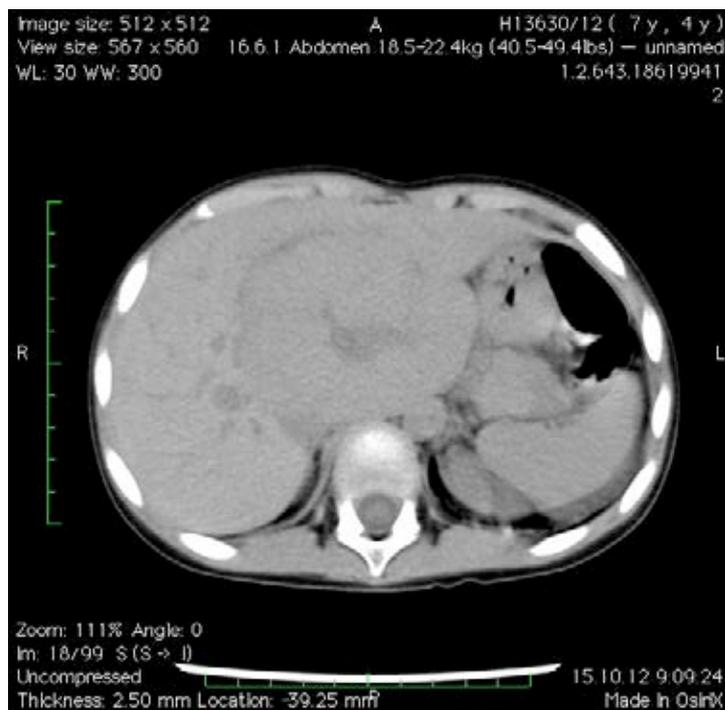


Рис . 32 . КТ пациента с фокальной нодулярной гиперплазией печени. Нативное исследование (а) и с контрастированием (артериальная фаза) (б).

Таким образом, компьютерная томография в нашем исследовании показала себя как эффективный метод диагностики доброкачественных гиперваскулярных образований печени, поскольку позволила у 100% (n=38) пациентов выявлять наличие объемного образования в печени. Кроме того КТ позволила поставить правильный нозологический диагноз у 65,7% (n=25) пациентов.

3.4 Результаты диагностической ангиографии.

Диагностическая ангиография была выполнена 35 пациентам (56%). При этом среди них 25 детям (71,4%) диагностическая ангиография выполняла как манипуляция первого выбора второй линии диагностики, то есть после обнаружения образования на УЗИ с выявлением его гиперваскулярной структуры, было принято решение о выполнении диагностической ангиографии без КТ. У 28,6% (n =10) от общего числа пациентов диагностическая ангиография выполнялась в качестве третьего этапа диагностики после проведения КТ.

Всего ангиография помогла в постановке диагноза инфантильная гемангиома у 21 ребенка, ФНГ у 12. Кроме того был заподозрен диагноз аденома печени у двоих пациентов. После проведенного исследования сомнения в диагнозе оставались в 9,5% случаев (n =6).

При ангиографии гемангиомы выглядели округлыми образованиями с четкими контурами, активно накапливающими контрастный препарат в артериальную фазу. При этом накопление происходило при гемангиомах малых размеров равномерно, а при больших образованиях от периферии к центру, что согласовывается с картиной при КТ с контрастированием. В паренхиматозную и венозную фазы отмечалось длительное депонирование контрастного препарата в проекции образования с дальнейшим его вымыванием в отсроченную фазу. У пациентов с множественными гемангиомами и опухолями больших размеров, наблюдался симптом обкрадывания здоровой паренхимы печени. (Рис. 33- 36)

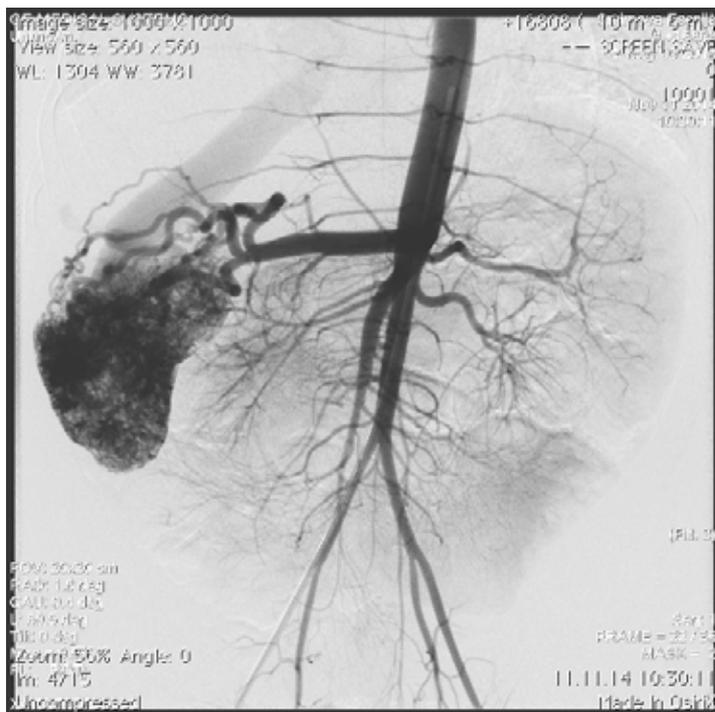


Рис. 33. Брюшная ангиография. Артериальная фаза. Определяется контрастирование гиповаскулярного объемного образования в проекции 6 сегмента печени с ранним дренированием в печеночную вену. Очаговая форма гемангиомы печени.



Рис. 34. Мезентерикопортография. Портальная фаза. В проекции 6 сегмента печени определяется порто-венозное шунтирование.

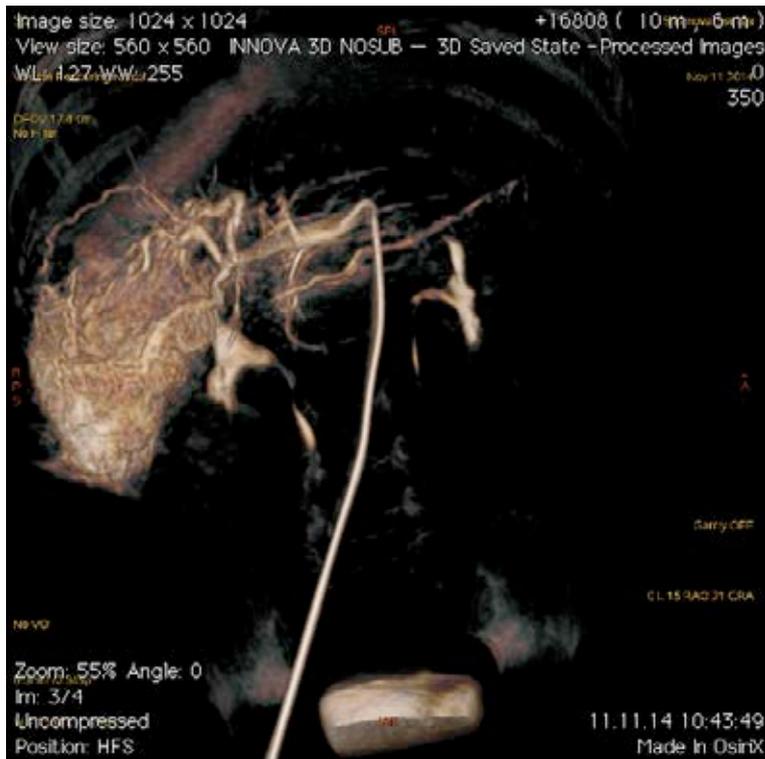


Рис. 35. Ротационная ангиография с 3D реконструкцией. Контрастирование гиперваскулярного объемного образования в проекции 6 сегмента печени с быстрым дренажом в печеночную вену.



Рис. 36. Печеночная артериография. Определяются множественные гиперваскулярные образования печени. Диффузная форма гемангиомы печени.

ФНГ при ангиографии также характеризовалась интенсивным ранним накоплением контрастного препарата в артериальную фазу. Характерным признаком был так называемый симптом «велосипедного колеса» в виде контрастирования расходящихся от центра образования к периферии артерии, расположенных в фиброзных перегородках. Данный симптом является патогномоничным для ФНГ и был обнаружен у 16 детей с данной патологией (86%). (Рис. 37 – 39)



Рис. 37. Цилиакография. В артериальную фазу определяется гиперваскулярное образование правой доли печени, питающееся из ветвей правой печеночной артерии. Структура образования неоднородная с гиповаскулярным центром и дольчатым строением.



Рис. 38, 39 Брюшная ангиография. Определяется гиперваскулярное образование печени с выраженным симптомом «велосипедного колеса», характерным для ФНГ.

Аденомы отличала несколько меньшая гипervasкуляризация по сравнению с гемангиомами и ФНГ, при этом характерными были мощные питающие артерии по периферии образования и выраженная неоднородность структуры. (Рис. 40)

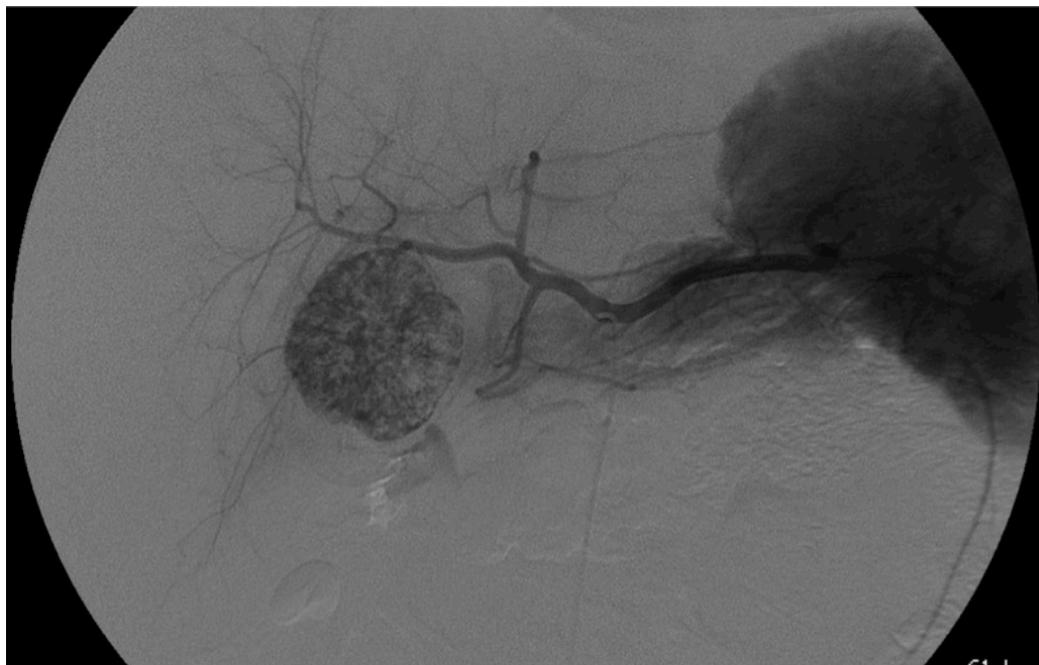


Рис. 40. Цилиакография. Артериальная фаза. В правой доле печени определяется неоднородное гиперваскулярное образование. Аденома.

Таким образом, диагностическая ангиография в нашем исследовании показала как эффективный и безопасный метод исследования, позволила у 46% пациентов установить верный диагноз в качестве метода второй либо третьей линии диагностики. Однако в 9,5% случаев (n=6) оставались сомнения в окончательном диагнозе, что потребовало продолжения диагностического поиска.

3.5 Результаты морфологического исследования.

Диагностическая биопсия была проведена 9 детям, у которых после проведенных инструментальных исследований оставались сомнения в диагнозе. Среди них 4 детям в инфантильными гемангиомами, 3 с ФНГ и 2 пациентам с аденомами печени.

Во всех случаях диагностическая биопсия выполнялась открытым способом. Кроме того, проводилось исследование морфологического материала 21 пациента после хирургического удаления образований, среди которых у 1 пациента, погибшего после оперативного вмешательства в отделении реанимации, выполнена аутопсия.

Инфантильные гемангиомы печени встречались как одиночные, так и множественные. (Рис. 41) В большинстве случаев они были хорошо отграничены от окружающей паренхимы. Цвет узлов чаще всего красный, коричневый, либо белесый, в зависимости от степени васкуляризации и стадии. В некоторых случаях внутри образований встречались зоны некроза, рубцевания, а периферия всегда богато васкуляризирована. (Рис. 42)



Рис. 41. Вид множественных гемангиом печени при проведении диагностической биопсии.



Рис. 42. Аутопсия. Вид печени при субтотальном поражении инфантильными гемангиомами.

Микроскопически по периферии образования определялись пролиферирующие маленькие сосудистые каналца, ограниченные эпителиальными клетками, позитивными к эндотелиальным маркерам, таким как CD 34. Периферия опухоли была бедна стромой, ее количество возрастало к центру узла. При этом количество сосудистых каналцев уменьшалось. В некоторых случаях в центральной части сосудистые каналца были шире, с утолщенным эндотелием, вплоть до образования кавернозного компонента. Также в центральной части определялись участки дистрофии, кальцификации, некроза и кровоизлияний. Важным моментом для дифференциальной диагностики инфантильных гемангиом является то, то их эндотелий положителен к GLUT-1. (Рис. 43 – 45)

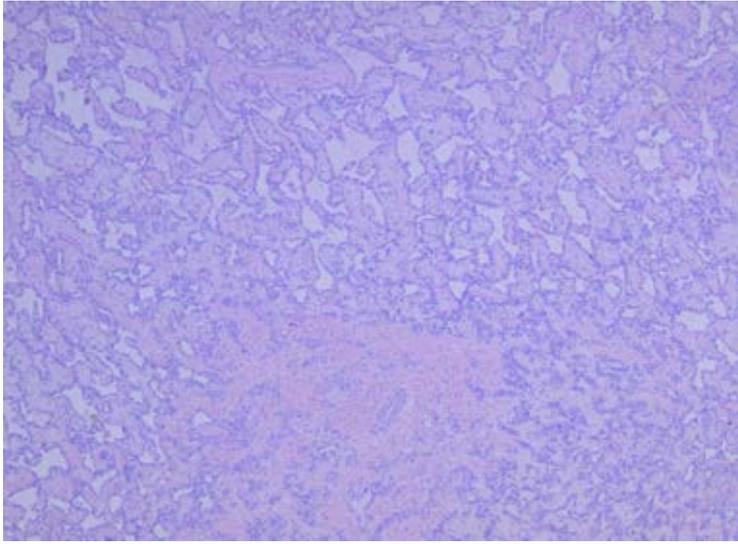


Рис. 43. Инfantильная гемангиома. Гематоксилин-эозин.

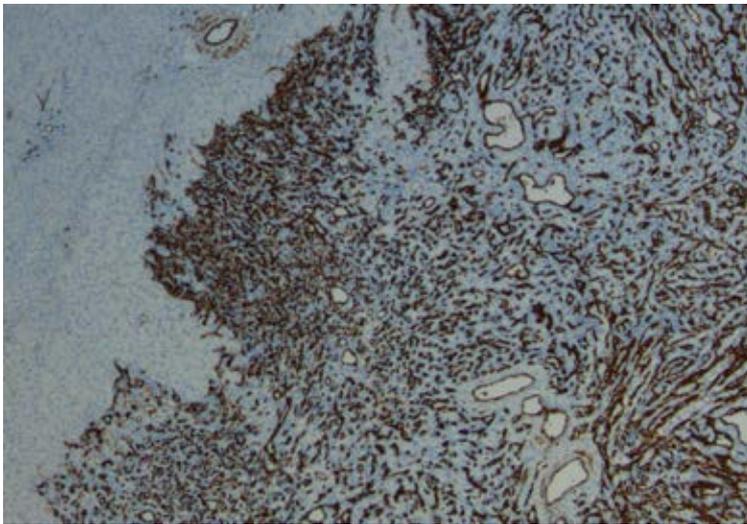


Рис. 44. Инfantильная гемангиома. CD34

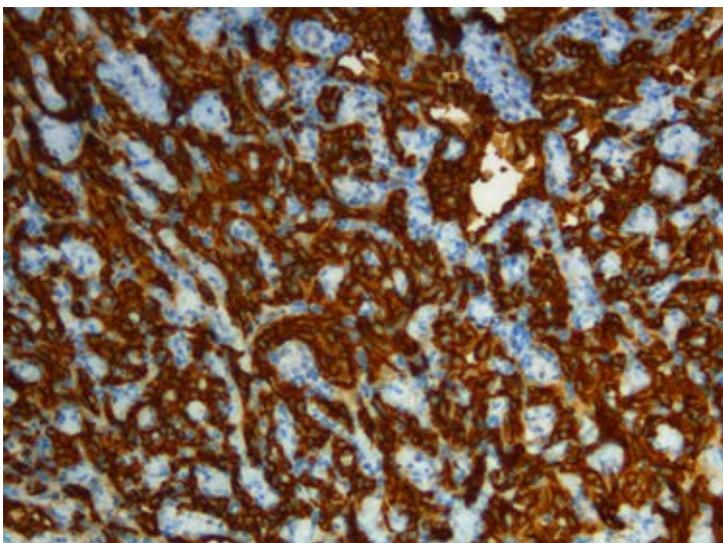


Рис. 45. Инfantильная гемангиома. GLUT-1

ФНГ макроскопически представляли собой хорошо отграниченные, без капсулы образования. В нашем исследовании во всех случаях образования были одиночными. Цвет был светлее, чем нормальная паренхима печени. На разрезе образование разделено на дольки фиброзными перегородками, сходящимися к центральному фиброзу рубцу. Иногда определялось несколько фиброзных рубцов. В фиброзных перегородках проходили сосуды. Гепатоциты нормальные по строению, несколько большего размера, содержали жировые включения. В большинстве случаев определялись признаки хронического холестаза, что объясняется отсутствием нормальных билиарных трактов. Полигональной формы гепатоциты содержали гранулированную цитоплазму с расположенным в центре округлым ядром. Ядерно-цитоплазматическое соотношение нормальное ($<1/3$), характерен анизонуклеоз, что отличает данные гепатоциты от неопластических. Характерно присутствие дуктулов, но отсутствие нормальных желчных протоков. (Рис.46)

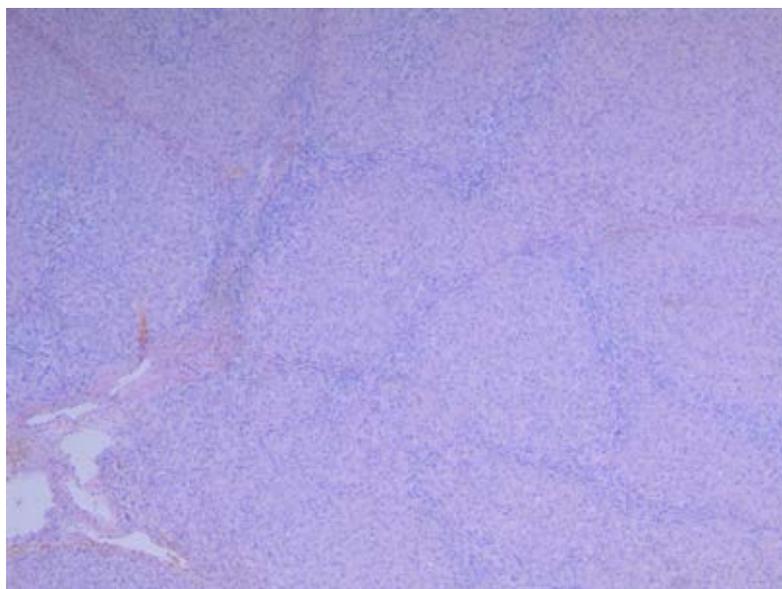


Рис. 46. Фокальная нодулярная гиперплазия. Гематоксилин-эозин.

Гепатоцеллюлярная аденомы представляли собой одиночные узлы, хотя редко встречаются множественные поражения. Образования были хорошо отграничены от здоровой паренхимы печени, но не имели капсулы. На разрезе определялась

неоднородная структура с участками желтого и коричневого цвета. Микроскопически определялись опухолевые гепатоциты, которые были несколько больше и бледнее, чем гепатоциты здоровой ткани. Ацинарная структура не определялась. В цитоплазме гепатоцитов определялось накопление гликогена и жира. Ядерно-цитоплазматическое соотношение было низким. Ядра в основном были округлые и мономорфные. Билиарные тракты не определялись. Кроме того присутствовали Купферовские клетки и тонкостенные сосудистые каналы. (Рис. 47)

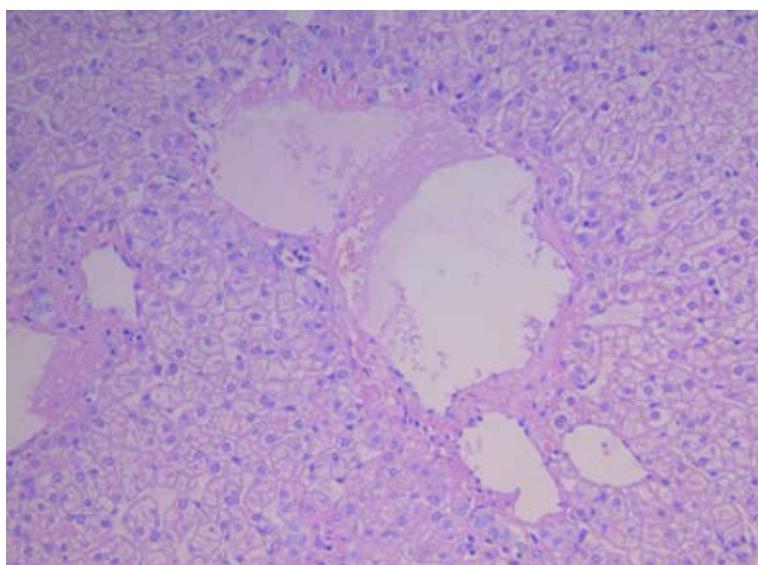


Рис. 47. Аденома печени. Гематоксилин-эозин.

Морфологическое исследование безусловно является наиболее достоверным и точным. Каждая из нозологических форм обладает характерной морфологической картиной. Важным моментом является факт, что инфантильная гемангиома печени морфологически не имеет отличий от инфантильной гемангиомы кожных покровов, которые являются чувствительными к терапии В-блокаторами. Соответственно гемангиомы печени также должны быть чувствительны к данной терапии. Однако, в отличие от остальных методов исследования является инвазивным, с максимальным количеством потенциальных

побочных эффектов и осложнений. В связи с этим данный метод исследования должен применяться в качестве последнего этапа диагностического поиска, если все предыдущие методы не позволили установить окончательный диагноз.

С учетом данных результатов обследования пациентов с ДГОП для проведения дифференциальной диагностики был предложен алгоритм диагностики и лечения детей с ДГОП. (Рис. 48)

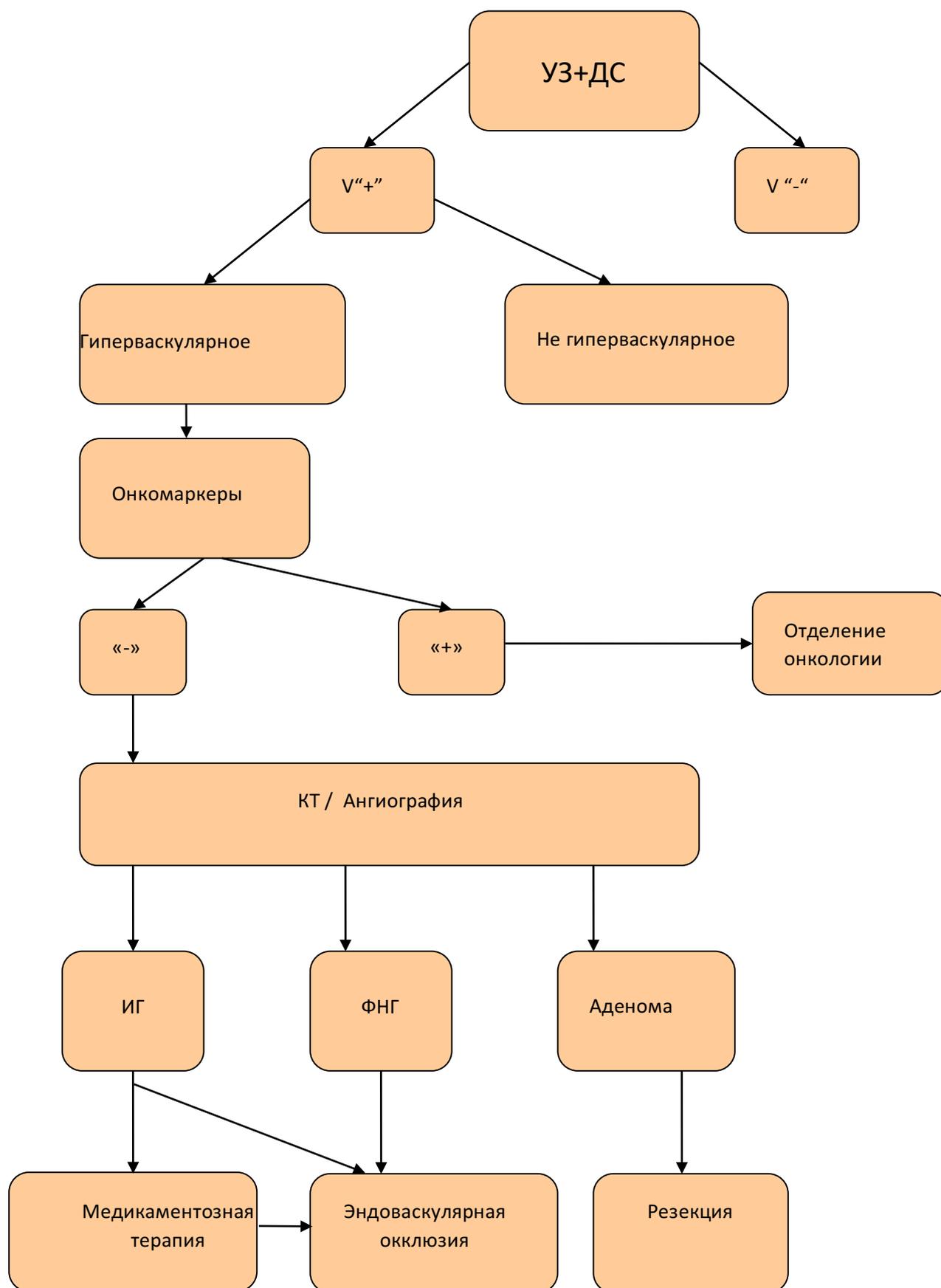


Рис. 48. Алгоритм диагностики и лечения детей с ДГОП.

ГЛАВА 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Результаты медикаментозного лечения.

Первичная оценка эффективности терапии В-блокаторами производилась на 7 сутки при выписке пациента из стационара. Для оценки выполнялось ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием по стандартному протоколу. Оценивался размер образования и особенности кровотока в нем. На основании этих параметров выполнялась оценка эффективности проводимой терапии. При выявлении сокращения размеров опухоли, редукции кровотока по данным УЗ+ДС, считалось, что ответ на проводимую терапию получен, пациент выписывался из стационара без изменения дозировки препарата. Согласно нашим данным ответ на терапию В-блокаторами в дозировке 1 мг/кг/сут на первой неделе был получен в 70% случаев (14 детей). При отсутствии явного эффекта по данным УЗ+ДС производилось увеличение дозировки пропранолола с повторным контролем через 1 неделю. Увеличение дозировки потребовалось у 6 детей (30%). После коррекции дозы препарата ответ был получен в 100% случаев. Далее пациенты направлялись для дальнейшего приема препарата по месту жительства. Контроль проводимой терапии с пересчетом дозировок препарата на вес ребенка и ультразвуковым контролем размеров и кровотока образований проводился первые 3 месяца ежемесячно, далее 1 раз в 3 месяца.

В нашем исследовании мы не получили тяжелых потенциальных побочных эффектов от терапии В-блокаторами. Отмечено снижение ЧСС и замедление проводимости сердца в пределах возрастных норм. Эти проявления не относятся к побочным эффектам препарата, а являются нормальным результатом его действия. Кроме того, в 3 случаях (15%) родители предъявляли жалобы на возникновение беспокойства детей в ночное время.

Среднее время лечения составило 13 месяцев. В дальнейшем у детей наблюдалась практически полная редукция кровотока образований и сокращение последних в размерах.

Средняя продолжительность госпитализации составила $10,65 \pm 0,98$ койко-дней. При этом 50% (n=10) пациентов госпитализированы сроком на 7 дней, то есть оптимальное время, необходимое для определения влияния В-блокатора на организм. На 7 сутки выполняли ЭКГ, оценивали клинический результат и пациент выписывался под наблюдение хирурга и кардиолога по месту жительства. У 6 пациентов (30%) сроки госпитализации были до 14 дней, что было связано с продолжением подбора дозировок препарата. Четверо детей (20%) были госпитализированы на срок до 21 дня, что было связано с обширным поражением, тяжестью состояния пациентов, необходимостью получения ответа на терапию и проведения у 3 из этих детей сочетанной эндоваскулярной окклюзии образований.

Среди пациентов данной группы лишь 1 ребенку (5%) потребовалось пребывание в отделении реанимации на протяжении 2 суток после проведенной открытой биопсии печени.

После окончания лечения у детей не отмечалось рецидивов. В настоящее время самый продолжительный срок наблюдения составляет 4 года.

Одному пациенту (5%) с тотальным гемангиоматозом печени на этапах лечения В-блокаторами терапия была усилена одним курсом гормонотерапии.

У 3 детей (15%) ввиду обширных объемов образований и массивного артериального подпора, совместно с терапией В-блокаторами была произведена эндоваскулярная окклюзия образований.

Применение данной методики позволило избежать оперативного вмешательства целой группе пациентов с инфантильными гемангиомами печени, с достижением отличного клинического эффекта без косметических нарушений.

В качестве клинического примера приводим наблюдение ребенка, поступившего в наше отделение в возрасте 9 месяцев для лечения обширной гемангиомы лица. (Рис. 49)



Рис. 49. Внешний вид пациентки с инфантильной гемангиомой лица после перенесенной правосторонней гемигепатэктомии по поводу инфантильной гемангиомы печени.

В возрасте 3 месяцев по месту жительства девочке была выполнена гемигепатэктомия по поводу гемангиомы правой доли печени. Ребенок в послеоперационном периоде в крайне тяжелом состоянии провел 18 суток в отделении реанимации. Кроме того, что у девочки определяются послеоперационные рубцы передней брюшной стенки, за время лечения гемангиомы печени, у ребенка произошел активный рост гемангиомы лица, что потребовало длительного лечения и вызвало грубый косметический дефект. В данном случае терапия В-блокаторами позволила бы с успехом лечить и инфантильную гемангиому печени и лица.

В нашем исследовании терапия В-блокаторами инфантильных гемангиом печени показала себя эффективным методом лечения, ответ на терапию при

назначении у пациентов до 2 лет и правильной постановке диагноза составляет 100%. При этом алгоритм назначения препарата на основе исходного кардиологического осмотра и мониторинга позволяет избегать потенциальных побочных эффектов.

4.2 Результаты эндоваскулярного лечения

Эндоваскулярное лечение было проведено 22 пациентам из которых у 10 (45,4%) были гемангиомы печени, а у 12 детей (55,6%) ФНГ. После выполнения диагностической ангиографии, определялись показания к тому или иному виду эмболизации. Как указывалось ранее, предпочтительным считается проведение дистальной эмболизации, однако при массивных образованиях также применяется проксимальная либо сочетанная эмболизация. Среди 22 детей дистальная эмболизация была выполнена 16 пациентам (72,7%), проксимальная 2 пациентам (9,1%), сочетанная 4 детям (18,2%). (Рис. 50)

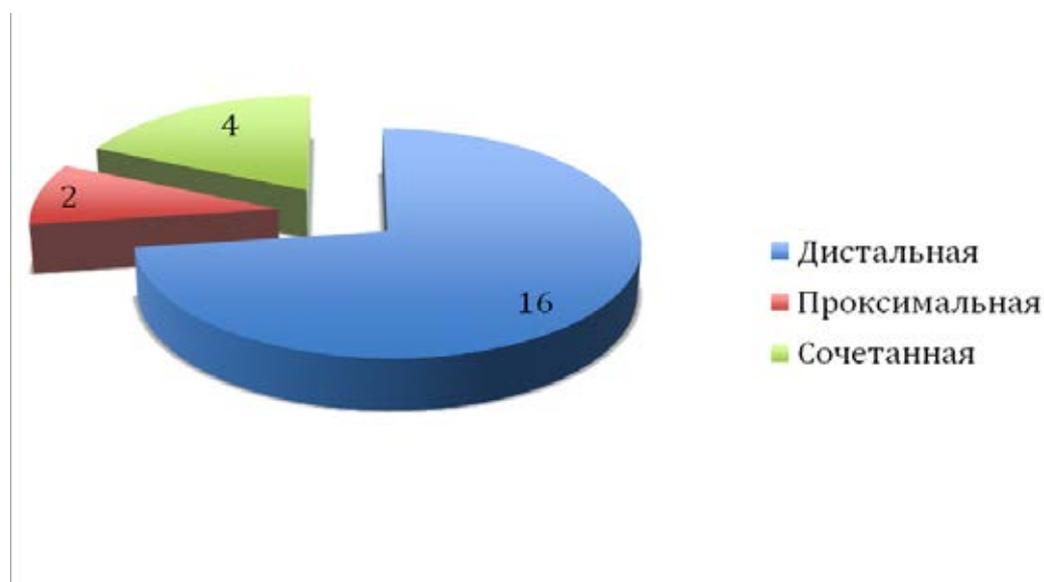


Рис. 50. Типы проведенных эмболизаций.

Рис. 51 – 54 – этапы ангиографии и эмболизации при ФНГ.



Рис. 51. Печеночная ангиография. Катетер установлен селективно в печеночную артерию, при контрастировании определяется гиперваскулярное образование с неравномерной центральной частью и лучевой структурой.

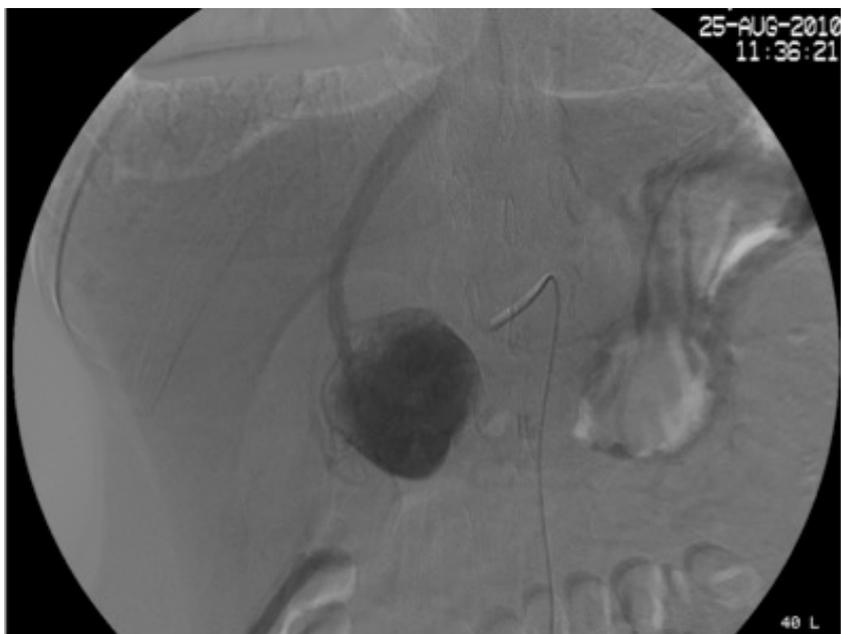


Рис. 52. Печеночная ангиография, венозная фаза. Определяется раннее дренирование образования в печеночную вену.

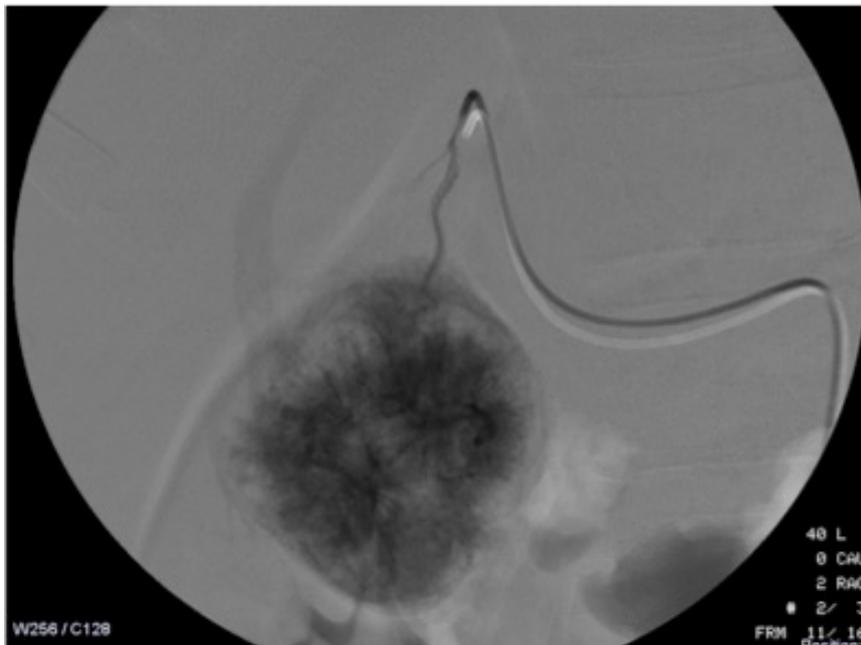


Рис. 53. Катетер установлен суперселективно, проводится выполнение эмболизации сферами гидрогеля.



Рис. 54. Контрольная ангиография. Контрастирования патологического образования не определяется, определяются окклюзирующие спирали. Кровоснабжение печени не нарушено. Результат выполнения сочетанной эмболизации.

После эндоваскулярной операции ни одному ребенку не потребовалось нахождение в отделении реанимации. Ухудшения состояния не наблюдалось ни в одном случае.

Послеоперационные жалобы зависели от объема проведенной эмболизации, а также локализации образования. При массивной эмболизации крупных объемных образований печени либо при их субкапсулярной локализации отмечались жалобы на болевой синдром в правом подреберье, тошноту, рвоту. Кроме того у 8 детей (36,4%) определялась лихорадка в течении 2-3 суток после операции. Подобные проявления купировались при помощи симптоматической терапии.

В послеоперационном периоде пациенты получали инфузионную и антибактериальную терапию.

Оценка результатов лечения проводилась на 3 и 7 послеоперационные сутки при проведении УЗ+ДС. Оценивался размер образования, характер кровотока. Редукция кровотока отмечалась на 3 сутки у всех пациентов (100%). Однако, уменьшения размеров образования не происходило, кроме того определялось в некоторых случаях небольшое увеличение размеров, что мы связываем с развитием отека. На 7 сутки у 12 детей (54,5%) было отмечено сокращение размеров опухоли, у 10 пациентов (45,5%) опухоль оставалась прежних размеров. При анализе полученных данных сокращение опухоли после эмболизации происходило у всех детей с гемангиомами и только у двоих детей с ФНГ. На наш взгляд это связано с тем, что структура ФНГ более плотная и не подлежит уменьшению в короткие сроки после редукции кровотока. При контрольном обследовании через 1 месяц у всех детей отмечалось сокращение размеров образований.

Среди детей, которым была проведена эндоваскулярная окклюзия, повторная операция потребовалась у 7 пациентов (31,8%). У всех них верифицирован диагноз ФНГ. Необходимость повторной процедуры обусловлена сложностью ангиоархитектоники при ФНГ: питающие артерии практически всегда представлены в большом количестве, веерообразно расходятся вокруг образования. Выполнение эмболизации всех питающих артерий за одну процедуру

нередко представляется невозможным. Кроме того, после проведенной операции отмечается активизация коллатерального кровообращения после проведенной процедуры. В связи с этим, были произведены повторные эмболизации в сроки от 1 до 3 лет. После повторной процедуры достигалось перекрытие необходимого количества артерий, питающих патологическое образование.

В конечном итоге у всех 22 пациентов было получено сокращение размеров образований и полная редукция кровотока в них.

Среднее время госпитализации составило $18,14 \pm 2,56$ койко-дней. Рецидивов заболевания в данной группе пациентов не отмечено. В настоящее время наибольшая длительность наблюдения составляет 9 лет.

Таким образом, эндоваскулярное лечение позволило добиться отличного терапевтического эффекта после первого этапа эмболизации у всех пациентов с гемангиомами печени и у 42% пациентов с ФНГ. 7 детям (58%) с ФНГ потребовалось проведение второго этапа эмболизации. Методика показала себя эффективной и безопасной, поскольку позволяла избежать значительных осложнений.

4.3 Результаты хирургического лечения

Открытое хирургическое вмешательство было выполнено 21 ребенку, среди которых 10 пациентов с ФНГ (47,6%), 9 с инфантильными гемангиомами (42,9%) и 2 ребенка с аденомами печени (9,5%). (Рис. 55)

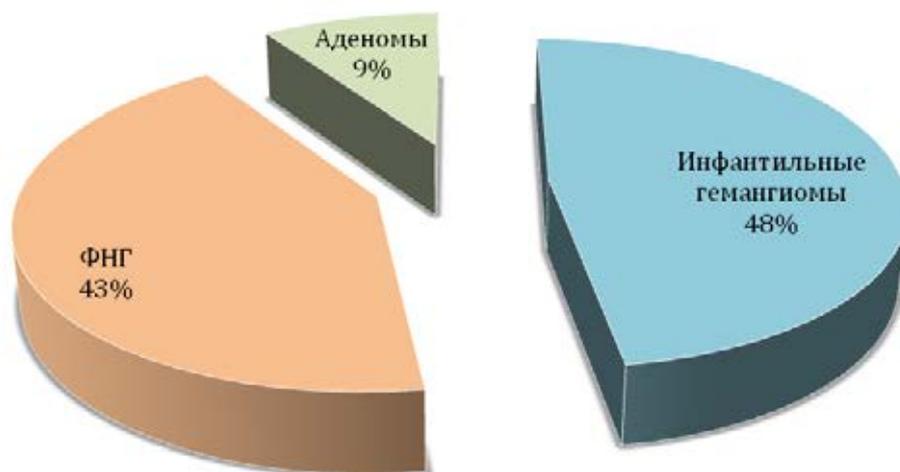


Рис. 55. Структура группы хирургического лечения.

Показания к виду хирургического вмешательства определялись исходя из объема поражения паренхимы печени, расположения опухолевых узлов и их размеров. Операция в объеме гемигепатэктомии была выполнена 3 детям (14,3%), среди которых 1 пациент с ФНГ левой доли печени и 2 ребенка с множественными инфантильными гемангиомами печени. Остальным 18 детям (85,7%) была проведена резекция печени различного объема.

В послеоперационном периоде всем детям потребовался перевод в отделении реанимации и интенсивной терапии. Средняя продолжительность нахождения в реанимации составила $2,95 \pm 0,75$ койко-дня. Наибольшее время составило 15 койко-дней, наименьшее 1. Проведение повторного оперативного вмешательства потребовалось у 3 больных (14%): у 1 по поводу развития подпеченочного абсцесса, у 2 в связи с развившимся кровотечением в послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде во всех случаях отмечались жалобы на боли в области оперативного вмешательства различной интенсивности. Проводилось плановое обезболивание. Продолжительность болевого синдрома была от 3 до 18 суток и составила в среднем 6 дней. На тошноту и рвоту предъявляли жалобы в послеоперационном периоде 14 детей (66,7%). В большинстве случаев данные

симптомы купировались в течение 3 суток. Лихорадка определялась у 18 детей (85,7%). У большинства из них лихорадка купирована в течение 2-5 суток. В послеоперационном периоде больные получали плановую инфузионную, антибактериальную терапию.

У 4 детей отмечено обильное геморрагическое отделяемое по дренажу, что было связано с развитием кровотечения из раневой поверхности печени. В 2 случаях удалось купировать кровотечение консервативной гемостатической терапией, 2 пациентам потребовалось выполнение релапаротомии, хирургического гемостаза.

Двое детей младшего возраста с множественными гемангиомами и обширным поражением печени, при отсутствии возможности выполнения радикальной операции, умерли в послеоперационном периоде в отделении реанимации.

В остальных случаях на 7 сутки выполнялось контрольное УЗИ брюшной полости.

Средняя продолжительность госпитализации составила $28,52 \pm 3,9$ койко-дня.

Открытое хирургическое вмешательство позволило во всех случаях провести удаление объемного образования, однако было сопряжено с гибелью, наибольшим количеством осложнений и длительной госпитализацией.

4.4 Сравнение результатов лечения

4.4.1 Сравнение методов лечения по трем нозологиям

По данным проведенного анализа, все применяемые методы лечения показали себя эффективными, поскольку позволяли добиться хорошего лечебного эффекта. Однако отличием методов была их разная инвазивность, что безусловно сказалось на течении послеоперационного периода.

Так, наиболее благоприятно проходило лечение у детей, получавших медикаментозную терапию пропранололом. Продолжительность койко-дня в данной группе оказалась достоверно наименьшей $10,65 \pm 0,98$ койко-дней. У больных, которым выполнялось эндоваскулярное вмешательство, койко-день составил $18,14 \pm 2,56$. Наибольший срок пребывания в стационаре ($28,52 \pm 3,9$ койко-дней) потребовался детям, которым была выполнена открытая операция. Различия в сроках госпитализации пациентов при лечении различными методами оказались статистически значимыми (МЛ/ЭЛ $p=0.01$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.03$). (Рис. 56)

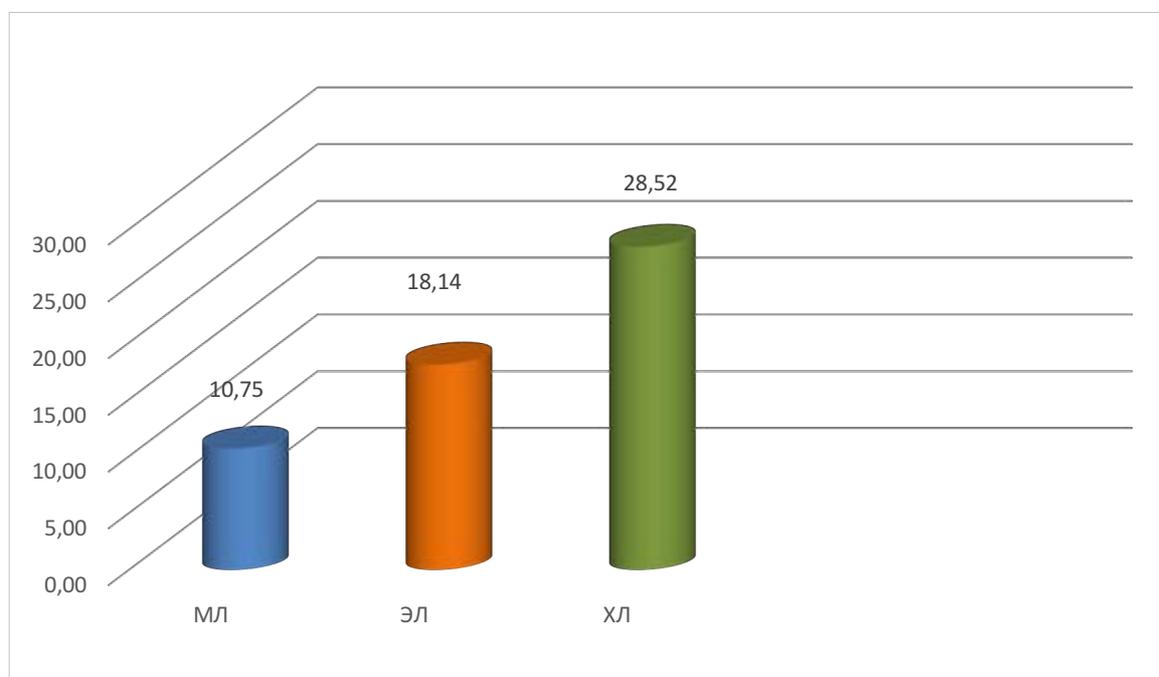


Рис. 56. Сравнение продолжительности госпитализации. ($p < 0,05$)

При анализе этапов лечения пациентов обратило на себя внимание в некоторых случаях длительное ожидание пациентами начала лечения, которое было связано с рядом субъективных факторов (необходимостью проведения дополнительного обследования и очередью на исследования, наличием мест в операционной, загруженностью отделения и оперблока и т.д.). Эти факторы могли

искажить результаты исследования, вследствие чего выполнен дополнительный анализ продолжительности лечения, которая представляет из себя длительность от первого дня начала лечения до выписки из стационара. Первым днем начала лечения в группе медикаментозного лечения считался день начала терапии в-блокаторами, в группах эндоваскулярного и хирургического лечения – день оперативного вмешательства.

При анализе длительности лечения различными методиками получено статистически достоверное различие при попарном сравнении медикаментозного с хирургическим ($p=0,0001$), медикаментозного с эндоваскулярным ($p=0,0001$) и эндоваскулярного с хирургическим ($p=0,002$) методами.

Количество жалоб в послеоперационном периоде также существенно отличалось. Так выраженность болевого синдрома, его продолжительность, необходимость проведения длительного обезболивания была значительно выше в группе хирургического лечения. При сравнительном анализе жалоб пациентов в послеоперационном периоде получено статистически достоверное различие по частоте жалоб во всех трех группах на боли (МЛ vs. ЭЛ $p=0.0038$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.00037$), тошноту (МЛ vs. ЭЛ $p=0.00027$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.0001$), лихорадку (МЛ vs. ЭЛ $p=0.0038$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.027$), на рвоту при сравнении медикаментозного с хирургическим и эндоваскулярного с хирургическим лечением (МЛ vs. ХЛ $p=0.0013$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.045$). Жалобы на беспокойство в ночное время встречались только в группе медикаментозного лечения, при сравнении с другими методами исследования, статистически достоверного различия не получено (МЛ vs. ЭЛ $p=0.099$, МЛ vs. ХЛ $p=0.106$, ЭЛ vs. ХЛ $p=1$).

(Таб. 6)

Таблица 6. Структура жалоб в послеоперационном периоде.

Жалобы	Медикаментозное лечение n=20	Эндоваскулярное лечение n=22	Хирургическое лечение n=21	p
Боль	0	8	19	0.0038(МЛ vs. ЭЛ) 0.0001(МЛ vs. ХЛ) 0.00037(ЭЛ vs. ХЛ)
Тошнота	0	5	14	0.00027(МЛvs. ЭЛ) 0.0001 (МЛ vs. ХЛ) 0.0001 (ЭЛ vs. ХЛ)
Рвота	0	3	9	0.23(МЛ vs. ЭЛ) 0.0013 (МЛ vs. ХЛ) 0.045 (ЭЛ vs. ХЛ)
Беспокойство	3	0	0	0.099(МЛvs. ЭЛ) 0.106 (МЛ vs. ХЛ) 1 (ЭЛ vs. ХЛ)
Лихорадка	0	8	18	0.0038(МЛvs. ЭЛ) 0.0001 (МЛ vs. ХЛ) 0.027 (ЭЛ vs. ХЛ)

Дети группы хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев (86%) длительно (более 5 суток) лихорадили в послеоперационном периоде. Кроме того жалобы на тошноту и рвоту в третьей группе были значительно более выраженными и продолжительными.

В группе медикаментозного лечения потенциальные осложнения отсутствовали, при этом отмена терапии В-блокаторами не потребовалась ни в одном случае. В группе эндоваскулярного лечения удалось избежать грозных дислокационных и ишемических осложнений, однако у 4 детей определялись постпункционные гематомы, что было связано с нарушением постельного режима в послеоперационном периоде.

У пациентов, перенесших хирургическое лечение, отмечены более тяжелые осложнения. Так, в одном случае произошло развитие подпеченочного абсцесса, потребовавшее повторного хирургического вмешательства. У четверых пациентов развилось внутрибрюшное кровотечение, которое удалось купировать в 2 случаях консервативно, а в 2 хирургически. Двое пациентов с массивным поражением печени умерли в послеоперационном периоде в отделении реанимации. (Таб. 7)

Таблица 7. Структура осложнений.

	Медикаментозное лечение n=20	Эндоваскулярное лечение n=22	Хирургическое лечение n=21
ОСЛОЖНЕНИЯ	нет	Постпункционная гематома - 4 (18%)	Кровотечение – 4 (19%) Лигатурный свищ – 2 (9,5%) Ухудшение состояния, повлекшее смерть – 2 (9,5%) Подпеченочный абсцесс – 1 (4,8%) Косметический дефект – 18 (87,5%)

С учетом того, что осложнения носили специфический характер во всех группах, проведен анализ общего количества осложнений отдельно в каждой из групп. Косметический дефект выведен за рамки осложнений и отнесен к недостаткам метода. Получено статистически достоверное различие при сравнении медикаментозного и хирургического лечения ($p=0.0013$). При сравнении медикаментозного с эндоваскулярным ($p=0.109$) и эндоваскулярного с хирургическим ($p=0.15$) методов лечения достоверных различий получено не было. Однако, следует отметить, что при этом тяжесть осложнений при применении хирургического лечения была значительно выше.

7 детям с ФНГ в группе эндоваскулярного лечения потребовалось выполнение повторного хирургического лечения в связи со сложностью ангиоархитектоники и невозможностью одномоментной эмболизации всех источников кровоснабжения образования. В группе хирургического лечения повторное вмешательство потребовалось в 3 случаях. При сравнительном анализе различия в данных группах оказались статистически незначимыми ($p=0,28$).

Стоит отметить, что в послеоперационном периоде нахождение в отделении реанимации потребовалось только пациентам, перенесшим открытое хирургическое вмешательство и одному ребенку из группы медикаментозного лечения, поскольку ему выполнялась открытая биопсия образований перед назначением терапии, в связи с неверифицированным диагнозом.

Таким образом, все три метода лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени показали себя эффективными, однако значительно отличались по тяжести послеоперационного периода, а также по количеству осложнений и длительности госпитализации.

4.4.2 Сравнение результатов лечения детей с инфантильными гемангиомами различными методиками

Проведен сравнительный анализ лечения детей с ИГ с использованием медикаментозной терапии, эндоваскулярного лечения и хирургического лечения.

Все три метода лечения показали себя эффективными, однако отличались разной инвазивностью, что сказалось на продолжительности лечения, а также тяжести течения послеоперационного периода.

Продолжительность госпитализации детей, получавших медикаментозную терапию составила $10,75 \pm 0,98$, эндоваскулярное лечение $18,7 \pm 2$, хирургическое лечение $22,9 \pm 1,83$. При попарном сравнении групп получено достоверное различие в сроках госпитализации: МЛ/ЭЛ $p=0.0005$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.006$.

Кроме того, выполнен анализ сроков лечения детей. За первый день лечения принимался день начала терапии в-блокаторами для группы медикаментозного лечения и день операции для пациентов групп эндоваскулярного и хирургического лечения. Самый короткий срок лечения был у детей, получавших медикаментозную терапию ($7,7 \pm 0,147$). У пациентов, получавших эндоваскулярное лечение длительность лечения составила $12,1 \pm 1,1$. Самым продолжительным оказалось лечение детей в группе хирургического лечения ($22,9 \pm 1,83$). При сравнении групп различия оказались достоверными (МЛ/ЭЛ $p=0.0005$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.006$).

При сравнительном анализе жалоб пациентов в послеоперационном периоде получено статистически достоверное различие по частоте жалоб на боли (МЛ vs. ХЛ $p=0.0055$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.0001$), тошноту (МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.023$), рвоту (МЛ vs. ХЛ $p=0.00018$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.02$) при попарном сравнении медикаментозного с хирургическим и эндоваскулярного с хирургическим лечением. При сравнении медикаментозного лечения с эндоваскулярным по частоте жалоб на боль ($p=0,103$), тошноту ($p=0,103$), рвоту ($p=0,33$) достоверных

различий не получено. По частоте жалоб на лихорадку различия по всем группам оказались достоверными (МЛ/ЭЛ $p=0.03$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.02$).

Жалобы на беспокойство отмечались только в группе медикаментозного лечения, при сравнительном анализе достоверных различий не получено (МЛ/ЭЛ $p=0.53$, МЛ/ХЛ $p=0.53$, ЭЛ/ХЛ $p=1$). (Таб. 8)

Таблица 8. Структура жалоб детей с ИГ в послеоперационном периоде.

Жалобы	Медикаментозное лечение n=20	Эндоваскулярное лечение n=10	Хирургическое лечение n=9	p
Боль	0	2	8	0.103(МЛ vs. ЭЛ) 0.0055(МЛ vs. ХЛ) 0.0001(ЭЛ vs. ХЛ)
Тошнота	0	2	7	0.103(МЛvs. ЭЛ) 0.0001 (МЛ vs. ХЛ) 0.023 (ЭЛ vs. ХЛ)
Рвота	0	1	6	0.33(МЛ vs. ЭЛ) 0.00018 (МЛ vs. ХЛ) 0.02 (ЭЛ vs. ХЛ)
Беспокойство	3	0	0	0.53(МЛvs. ЭЛ) 0.53 (МЛ vs. ХЛ) 1 (ЭЛ vs. ХЛ)
Лихорадка	0	3	8	0.03(МЛvs. ЭЛ) 0.0001 (МЛ vs. ХЛ) 0.02 (ЭЛ vs. ХЛ)

Наиболее тяжелые осложнения отмечены в группе хирургического вмешательства. Так у двух детей в послеоперационном периоде развилось внутрибрюшное кровотечение, в 1 случае купированное консервативными методами, а у 1 ребенка потребовавшее выполнения повторного хирургического вмешательства, ревизии брюшной полости, остановки кровотечения по экстренным показаниям. У 1 пациента с массивным поражением печени послеоперационный период протекал крайне тяжело, ребенок погиб в отделении реанимации. У детей перенесших эндоваскулярное лечение в 2 случаях отмечены постпункционные гематомы. В группе медикаментозного лечения потенциальных осложнений не получено.

Осложнения в группах носили специфический характер, в виду чего произведен анализ общего количества осложнений по каждой группе. Получено достоверное различие в количестве осложнений при сравнении медикаментозного с хирургическим лечением ($p=0,005$). При сравнении медикаментозного с эндоваскулярным ($p=0,103$) и эндоваскулярного с хирургическим методом ($p=0,35$) достоверных различий не получено.

Таким образом, проведенный анализ методов лечения инфантильных гемангиом показал, что все 3 метода являются эффективными, однако, существенно различаются по инвазивности. Что подтверждается достоверными различиями в длительности лечения, количеству послеоперационных жалоб и осложнений.

4.4.3 Сравнение результатов лечения детей с ФНГ различными методиками

Пациенты с ФНГ получали эндоваскулярное ($n=12$), либо открытое хирургическое лечение ($n=10$).

Срок госпитализации пациентов в группе эндоваскулярного лечения составил 18.58 ± 4.49 , в группе хирургического лечения 33.9 ± 7.86 . При

сравнительном анализе не получено достоверных различий в продолжительности госпитализации детей с ФНГ при лечении различными методами ($p=0,107$).

Вследствие зависимости продолжительности госпитализации от ряда субъективных факторов (длительность ожидания оперативного вмешательства, очередь на инструментальную диагностику, необходимость дополнительных консультаций и т.д.), был произведен расчет и сравнение продолжительности лечения детей с ФНГ. За первый день лечения принимался день оперативного вмешательства. Так срок лечения в группе эндоваскулярной хирургии составил 10 ± 0.93 , в группе открытого хирургического вмешательства 27 ± 6.98 . При сравнении значений получена достоверная разница в продолжительности лечения $p=0,002$.

При анализе структуры жалоб в послеоперационном периоде получено достоверное различие по жалобам на боль ($p=0,015$) и лихорадку ($p=0,03$). Разница по частоте жалоб на тошноту ($p=0,19$) и рвоту ($p=0,62$) оказалась недостоверной. (Таб. 9)

Таблица 9. Структура жалоб детей с ФНГ в послеоперационном периоде. Сравнение эндоваскулярного и хирургического лечения.

Жалобы	Эндоваскулярное лечение n=12	Хирургическое лечение n=10	p
Боль	6	10	0.015 (ЭЛ vs. ХЛ)
Тошнота	3	6	0.19 (ЭЛ vs. ХЛ)
Рвота	2	3	0.62 (ЭЛ vs. ХЛ)
Лихорадка	5	9	0.03 (ЭЛ vs. ХЛ)

Количество осложнений, а также их структура в группах эндоваскулярного и хирургического лечения были различны. Так после эндоваскулярного вмешательства у детей в 2 случаях отмечена постпункционная гематома в месте сосудистого доступа на бедре. У пациентов, перенесших открытое хирургическое вмешательство в 2 случаях в послеоперационном периоде развилось кровотечение, проявлявшееся отхождением геморрагического отделяемого по страховочному дренажу, снижением уровня гемоглобина. У одного пациента удалось купировать кровотечение консервативными методами, в 1 случае потребовалось проведение релапаротомии, ревизии брюшной полости, остановки кровотечения. Кроме того, у 1 ребенка развился подпеченочный абсцесс, также потребовавший выполнения повторного вмешательства, санации, дренирования. 1 ребенок умер в отделении реанимации вследствие развития гнойно-септических осложнений. У 1 пациента группы хирургического лечения в позднем послеоперационном периоде отмечено формирование лигатурного свища. В итоге, у детей, перенесших открытое вмешательство количество осложнений было больше, однако при статистическом анализе данные различия оказались недостоверными ($p=0,16$), но были более тяжелыми.

Таким образом, сравнение групп хирургического и эндоваскулярного методов лечения пациентов с ФНГ показало большую длительность лечения и тяжесть жалоб в послеоперационном периоде у детей, перенесших открытое хирургическое вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени на сегодняшний день является актуальным и сложным вопросом детской хирургии. Сложность данного вопроса обусловлена большим спектром патологии печени у детей, трудностью проведения дифференциального диагноза, наличием большого количества лечебных методик и отсутствием протоколов дифференцированного лечения данной группы пациентов.

С целью ответа на актуальные вопросы данной проблемы, была проведена работа на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В ретроспективное исследование вошло 63 ребенка с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени в возрасте от 1 месяца до 16 лет, которые проходили лечение в период с 2004 по 2014 год.

В задачу исследования входил ответ на вопрос об особенностях семиотики заболеваний, входящих в группу доброкачественных гиперваскулярных образований печени (ДГОП). Для решения данной задачи проведен сравнительный анализ данных жалоб и результатов физикального осмотра.

При сравнительном анализе жалоб пациентов в трех группах получено статистически достоверное различие по частоте жалоб на боли в животе ($p=0,027$) и тяжесть в правом подреберье при сравнении пациентов с инфантильными гемангиомами и ФНГ ($p=0,000029$), а также на слабость и утомляемость при сравнении детей с инфантильными гемангиомами и аденомами ($p=0,026$).

Трактовка данной разницы затруднительна, поскольку пациенты с инфантильными гемангиомами относятся к ранней возрастной группе, и не могут в полной мере выражать жалобы. Вследствие этого считаем более достоверными данные анализа симптомов пациентов.

При анализе симптомов в трех группах статистически достоверных различий не получено ($p>0,05$), за исключением гемангиом кожных покровов, которые

встречались только у пациентом с инфантильными гемангиомами печени (получено достоверное различие при сравнении детей с ИГ и аденомами $p=0,042$).

Проведен анализ встречаемости нозологических форм в зависимости от пола ребенка, который показал отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$).

Также не было получено статистически значимых различий при сравнении размеров образования у детей разного пола ($p=0,802$).

Таким образом, жалобы и находки физикального осмотра пациентов с ДГОП в большинстве случаев отсутствовали. В ходе анализа данных получено статистически достоверное большее число жалоб у пациентов с ФНГ и аденомами, однако трактовка этих данных затруднительна, поскольку дети с инфантильными гемангиомами относились к младшей возрастной группе, соответственно не могли в полной мере выражать жалобы. Статистически достоверных различия при анализе симптомов в трех группах не получено, что может говорить о неспецифичности симптомов при ДГОП, за исключением гемангиом кожных покровов, которые наблюдались только у детей с инфантильными гемангиомами печени и показали статистически достоверную разницу в сравнении с ФНГ.

Для решения вопроса о применении диагностических методик и оптимального алгоритма диагностики ДГОП, были проанализированы результаты диагностических исследований.

В нашем исследовании УЗИ с дуплексным картированием позволило в 100 % случаев ($n=63$) выявлять объемное образование печени, его топоку и определять характер его кровоснабжения. Однако в большинстве случаев данные ультразвукового исследования не позволяли проводить точную дифференциальную диагностику, поскольку доброкачественные гипervasкулярные образования печени не обладают четкими дифференциальными ультразвуковыми признаками и могут представлять совершенно разнообразные картины при исследовании. В связи с этим требовалось проведение других инструментальных исследований.

Компьютерная томография в нашем исследовании показала себя как эффективный метод диагностики доброкачественных гиперваскулярных образований печени, поскольку позволила у 100% (n=38) пациентов выявлять наличие объемного образования в печени. Кроме того КТ позволила поставить правильный нозологический диагноз у 65,7% (n=25) пациентов.

Диагностическая ангиография показала себя, как эффективный и безопасный метод исследования, позволила 46% пациентов установить верный диагноз в качестве метода второй либо третьей линии диагностики. Однако в 9,5% случаев (n=6) оставались сомнения в окончательном диагнозе, что потребовало продолжения диагностического поиска.

Морфологическое исследование было проведено 9 детям и обладало 100% специфичностью, однако являлось наиболее инвазивной диагностической методикой.

На основании анализа данных методов исследования, с учетом инвазивности и сложности процедур предложен диагностический алгоритм ДГОП.

В зависимости от метода проведенного лечения, пациенты, вошедшие в исследования (n=63) разделялись на группы хирургического лечения (n=21), эндоваскулярного лечения (n=22) и медикаментозного лечения (n=20).

В 1-ю группу вошли пациенты с ДГОП, которым применялось медикаментозное лечение инфантильных гемангиом печени В-блокаторами.

Вторую группу составили дети, которым была произведена эндоваскулярная окклюзия образований.

В 3-ю группу были включены дети, которым была выполнена резекция печени по поводу ДГОП.

Для решения задачи определения оптимального дифференцированного подхода к лечению пациентов с ДГОП, в ходе исследования проведен сравнительный анализ методик по эффективности и безопасности.

По данным проведенного анализа, все применяемые методы лечения показали себя эффективными, поскольку позволяли добиться хорошего лечебного эффекта. Однако отличием методов была их разная инвазивность, что безусловно сказалось на течении послеоперационного периода.

Так, наиболее благоприятно проходило лечение у детей, получавших медикаментозную терапию пропранололом. Продолжительность койко-дня в данной группе оказалась достоверно наименьшей $10,65 \pm 0,98$ койко-дней. У больных, которым выполнялось эндоваскулярное вмешательство, койко-день составил $18,14 \pm 2,56$. Наибольший срок пребывания в стационаре ($28,52 \pm 3,9$ койко-дня) потребовался детям, которым была выполнена открытая операция. Различия в сроках госпитализации пациентов при лечении различными методами оказались статистически значимыми (МЛ/ЭЛ $p=0.01$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.03$).

При анализе этапов лечения пациентов обратило на себя внимание в некоторых случаях длительное ожидание пациентами начала лечения, которое было связано с рядом субъективных факторов (необходимостью проведения дополнительного обследования и очередью на исследования, наличием мест в операционной, загруженностью отделения и оперблока и т.д.). Эти факторы могли исказить результаты исследования, вследствие чего выполнен дополнительный анализ продолжительности лечения, которая представляет из себя длительность от первого дня начала лечения до выписки из стационара. Первым днем начала лечения в группе медикаментозного лечения считался день начала терапии в-блокаторами, в группах эндоваскулярного и хирургического лечения – день оперативного вмешательства.

При анализе длительности лечения различными методиками получено статистически достоверное различие при попарном сравнении медикаментозного с хирургическим ($p=0,0001$), медикаментозного с эндоваскулярным ($p=0,0001$) и эндоваскулярного с хирургическим ($p=0,002$) методами.

Количество жалоб в послеоперационном периоде также существенно отличалось. Так выраженность болевого синдрома, его продолжительность,

необходимость проведения длительного обезболивания была значительно выше в группе хирургического лечения.

При сравнительном анализе жалоб пациентов в послеоперационном периоде получено статистически достоверное различие по частоте жалоб во всех трех группах на боли (МЛ vs. ЭЛ $p=0.0038$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.00037$), тошноту (МЛ vs. ЭЛ $p=0.00027$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.0001$), лихорадку (МЛ vs. ЭЛ $p=0.0038$, МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.027$), на рвоту при сравнении медикаментозного с хирургическим и эндоваскулярного с хирургическим лечением (МЛ vs. ХЛ $p=0.0013$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.045$). Жалобы на беспокойство в ночное время встречались только в группе медикаментозного лечения, при сравнении с другими методами исследования, статистически достоверного различия не получено (МЛ vs. ЭЛ $p=0.099$, МЛ vs. ХЛ $p=0.106$, ЭЛ vs. ХЛ $p=1$).

Дети группы хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев (86%) длительно (более 5 суток) лихорадили в послеоперационном периоде. Кроме того жалобы на тошноту и рвоту в третьей группе были значительно более выраженными и продолжительными.

В группе медикаментозного лечения потенциальные осложнения отсутствовали, при этом отмена терапии В-блокаторами не потребовалась ни в одном случае. В группе эндоваскулярного лечения удалось избежать грозных дислокационных и ишемических осложнений, однако у 4 детей определялись постпункционные гематомы, что было связано с нарушением постельного режима в послеоперационном периоде.

У пациентов, перенесших хирургическое лечение, отмечены более тяжелые осложнения. Так, в одном случае произошло развитие подпеченочного абсцесса, потребовавшее повторного хирургического вмешательства. У четверых пациентов развилось внутрибрюшное кровотечение, которое удалось купировать в 2 случаях консервативно, а в 2 хирургически. Двое пациентов с массивным поражением печени умерли в послеоперационном периоде в отделении реанимации.

С учетом того, что осложнения носили специфический характер во всех группах, проведен анализ общего количества осложнений отдельно в каждой из групп. Косметический дефект выведен за рамки осложнений и отнесен к недостаткам метода. Получено статистически достоверное различие при сравнении медикаментозного и хирургического лечения ($p=0.0013$). При сравнении медикаментозного с эндоваскулярным ($p=0.109$) и эндоваскулярного с хирургическим ($p=0.15$) методов лечения достоверных различий получено не было. Однако, следует отметить, что при этом тяжесть осложнений при применении хирургического лечения была значительно выше.

7 детям с ФНГ в группе эндоваскулярного лечения потребовалось выполнение повторного хирургического лечения в связи со сложностью ангиоархитектоники и невозможностью одномоментной эмболизации всех источников кровоснабжения образования. В группе хирургического лечения повторное вмешательство потребовалось в 3 случаях. При сравнительном анализе различия в данных группах оказались статистически незначимыми ($p=0,28$).

Стоит отметить, что в послеоперационном периоде нахождение в отделении реанимации потребовалось только пациентам, перенесшим открытое хирургическое вмешательство и одному ребенку из группы медикаментозного лечения, поскольку ему выполнялась открытая биопсия образований перед назначением терапии, в связи с неверифицированным диагнозом.

Таким образом, был проведен сравнительный анализ различных методов лечения, который показал, что медикаментозное лечение является эффективным методом лечения инфантильных гемангиом печени, требует наименьшей продолжительности лечения, является неинвазивным и наиболее безопасным с точки зрения развития осложнений. Однако данный метод применим исключительно для инфантильных гемангиом печени. Эндоваскулярные вмешательства также могут с успехом применяться в качестве альтернативы открытым операциям при доброкачественных гиперваскулярных образованиях печени, поскольку позволяют малоинвазивно и эффективно выполнять лечение

доброкачественных гиперваскулярных образований печени. При соблюдении правил и мер безопасности данная методика позволяет избежать серьезных осложнений и добиться короткого периода госпитализации и малого количества жалоб пациентов. Кроме того, немаловажным является вопрос косметического результата, который безусловно при медикаментозном и эндоваскулярном вмешательстве отличный. Открытые хирургические вмешательства в нашем исследовании предсказуемо показали наибольший период госпитализации, количество осложнений и жалоб пациентов, однако данный вид лечения является методом выбора при всех сомнительных и труднодиагностируемых образованиях, а также при аденомах печени.

Кроме того в ходе проведенного исследования выполнен сравнительный анализ лечения детей с ИГ с использованием медикаментозной терапии, эндоваскулярного лечения и хирургического лечения.

Все три метода лечения ИГ показали себя эффективными, однако отличались разной инвазивностью, что сказалось на продолжительности лечения, а также тяжести течения послеоперационного периода.

Продолжительность госпитализации детей, получавших медикаментозную терапию составила $10,75 \pm 0,98$, эндоваскулярное лечение $18,7 \pm 2$, хирургическое лечение $22,9 \pm 1,83$. При попарном сравнении групп получено достоверное различие в сроках госпитализации: МЛ/ЭЛ $p=0.0005$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.006$.

Кроме того, выполнен анализ сроков лечения детей. За первый день лечения принимался день начала терапии в-блокаторами для группы медикаментозного лечения и день операции для пациентов групп эндоваскулярного и хирургического лечения. Самый короткий срок лечения был у детей, получавших медикаментозную терапию ($7,7 \pm 0,147$). У пациентов, получавших эндоваскулярное лечение длительность лечения составила $12,1 \pm 1,1$. Самым продолжительным оказалось лечение детей в группе хирургического лечения ($22,9 \pm 1,83$). При сравнении групп различия оказались достоверными (МЛ/ЭЛ $p=0.0005$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.006$).

При сравнительном анализе жалоб пациентов в послеоперационном периоде получено статистически достоверное различие по частоте жалоб на боли (МЛ vs. ХЛ $p=0.0055$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.0001$), тошноту (МЛ vs. ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.023$), рвоту (МЛ vs. ХЛ $p=0.00018$, ЭЛ vs. ХЛ $p=0.02$) при попарном сравнении медикаментозного с хирургическим и эндоваскулярного с хирургическим лечением. При сравнении медикаментозного лечения с эндоваскулярным по частоте жалоб на боль ($p=0,103$), тошноту ($p=0,103$), рвоту ($p=0,33$) достоверных различий не получено. По частоте жалоб на лихорадку различия по всем группам оказались достоверными (МЛ/ЭЛ $p=0.03$, МЛ/ХЛ $p=0.0001$, ЭЛ/ХЛ $p=0.02$).

Жалобы на беспокойство отмечались только в группе медикаментозного лечения, при сравнительном анализе достоверных различий не получено (МЛ/ЭЛ $p=0.53$, МЛ/ХЛ $p=0.53$, ЭЛ/ХЛ $p=1$).

Наиболее тяжелые осложнения отмечены в группе хирургического вмешательства. Так у двух детей в послеоперационном периоде развилось внутрибрюшной кровотечение, в 1 случае купированное консервативными методами, а у 1 ребенка потребовавшее выполнения повторного хирургического вмешательства, ревизии брюшной полости, остановки кровотечения по экстренным показаниям. У 1 пациента с массивным поражением печени послеоперационный период протекал крайне тяжело, ребенок погиб в отделении реанимации. У детей перенесших эндоваскулярное лечение в 2 случаях отмечены постпункционные гематомы. В группе медикаментозного лечения потенциальных осложнений не получено.

Осложнения в группах носили специфический характер, в виду чего произведен анализ общего количества осложнений по каждой группе. Получено достоверное различие в количестве осложнений при сравнении медикаментозного с хирургическим лечением ($p=0,005$). При сравнении медикаментозного с эндоваскулярным ($p= 0,103$) и эндоваскулярного с хирургическим методом ($p=0,35$) достоверных различий не получено.

Таким образом, проведенный анализ методов лечения инфантильных гемангиом показал, что все 3 метода являются эффективными, однако, существенно различаются по инвазивности. Что подтверждается достоверными различиями в длительности лечения и количеству послеоперационных жалоб и осложнений.

Также выполнено сравнение лечения ФНГ эндоваскулярным и открытым хирургическим методом.

Срок госпитализации пациентов в группе эндоваскулярного лечения составил 18.58 ± 4.49 , в группе хирургического лечения 33.9 ± 7.86 . При сравнительном анализе не получено достоверных различий в продолжительности госпитализации детей с ФНГ при лечении различными методами ($p=0,107$).

Срок лечения в группе эндоваскулярной хирургии составил 10 ± 0.93 , в группе открытого хирургического вмешательства 27 ± 6.98 . При сравнении значений получена достоверная разница в продолжительности лечения $p=0,002$.

При анализе структуры жалоб в послеоперационном периоде получено достоверное различие по жалобам на боль ($p=0,015$) и лихорадку ($p=0,03$). Разница по частоте жалоб на тошноту ($p=0,19$) и рвоту ($p=0,62$) оказалась недостоверной.

У детей с ФНГ, перенесших открытое вмешательство количество осложнений было больше, однако при статистическом анализе данные различия оказались недостоверными ($p=0,16$), но были более тяжелыми.

Таким образом, при сравнение групп хирургического и эндоваскулярного методов лечения пациентов с ФНГ показало большую длительность лечения и тяжесть жалоб в послеоперационном периоде у детей , перенесших открытое хирургическое вмешательство.

На основании проведенного анализа эффективности и безопасности методов лечения детей с ДГОП определен алгоритм лечения пациентов, направленный на минимизацию инвазивности и рисков для пациента, позволяющий избежать

хирургического вмешательства большой группе детей. В работе представлен объединенный алгоритм диагностики и лечения пациентов с ДГОП.

Таким образом, в работе произведен анализ нозологий, составляющих группу доброкачественных гиперваскулярных образований печени. Рассмотрен вопрос корректного использования терминологии. Определено, что клинические проявления нозологий группы неспецифичны, зависят от размеров образования и его расположения в органе. Разработана рабочая классификация доброкачественных гиперваскулярных образований печени, удобная для использования в клинической практике, оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики и лечения доброкачественных гиперваскулярных образований печени с использованием современных технических возможностей. Определены показания и противопоказания к открытому хирургическому, эндоваскулярному и медикаментозному методам лечения на основании анализа каждого из методов по отдельности и сравнительного анализа.

ВЫВОДЫ

1. У детей с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени симптомы неспецифичны, за исключением гемангиом кожных покровов, которые встречаются только у пациентов с гемангиомами печени. При неспецифическом характере достоверно большее количество жалоб отмечается у детей с аденомами и фокальными нодулярными гиперплазиями.

2. Для дифференциальной диагностики доброкачественных гиперваскулярных образований печени необходимо проведение комплексного обследования. УЗИ с дуплексным картированием в 100 % определяет факт наличия объемного образования печени и его локализацию и характер кровоснабжения, но не позволяет провести точную дифференциальную диагностику. КТ позволяет выявить объемные образования в печени у 100% пациентов и у 65,7% пациентов установить точный нозологический диагноз. Ангиография, в качестве метода второй либо третьей линии диагностики, позволяет установить диагноз у 46% пациентов. Морфологическое исследование обладает 100% специфичностью. Однако, учитывая наибольшую инвазивность, исследование должно применяться только при невозможности точной верификации диагноза другими методами.

3. Дифференцированный подход к лечению пациентов с доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени с учетом нозологических форм позволяет достичь максимальной эффективности при применении наименее инвазивных методов лечения. При инфантильных гемангиомах печени предпочтительным является лечение В-блокаторами, при фокальной нодулярной гиперплазии - выполнение эндоваскулярной окклюзии, а у больных с аденомами печени - открытое хирургическое вмешательство.

4. При проведении сравнительного анализа методов лечения выявлено, что медикаментозное лечение требует наименьших сроков госпитализации, является неинвазивным и наиболее безопасным. Однако данный метод применим исключительно при инфантильных гемангиомах печени. Эндоваскулярные

вмешательства могут с успехом применяться в качестве альтернативы открытым операциям при доброкачественных гиперваскулярных образованиях печени. При соблюдении правил и мер безопасности данная методика позволяет избежать осложнений и добиться сокращения сроков госпитализации. Открытые хирургические вмешательства предсказуемо сопровождаются наибольшим периодом госпитализации, количеством осложнений и жалоб пациентов. Этот вид лечения является приоритетным при сомнительных и труднодиагностируемых образованиях, а также при аденомах печени. При дифференцированном подходе к лечению все исследованные методы являются безопасными и эффективными, в том числе, и в отношении количества повторных вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью избежания ошибок в диагностике и лечении пациентов с ДГОП следует использовать верную терминологию, согласующуюся с международными классификациями.
2. Для дифференциальной диагностики детей с ДГОП в качестве первой линии рекомендовано ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием, позволяющее определить наличие образования, его размеры, расположение и характер кровотока. Для проведения дифференциального диагноза следует использовать лабораторную диагностику, КТ с контрастным усилением и диагностическую ангиографию. Данные методы позволяют провести точную дифференцировку образований. Выбор метода варьирует в зависимости от необходимости у конкретного пациента и возможностей клиники.
3. У пациентов первого года жизни с инфантильными гемангиомами печени необходимо считать методом выбора медикаментозную терапию в-блокаторами, назначение которой проводится после выполнения ЭКГ и консультации кардиолога, при отсутствии противопоказаний и наличии согласия на лечение со стороны родителей. Необходим регулярный контроль УЗ+ДС и ЭКГ. При наличии

противопоказаний к назначению в-блокаторов, проводится гормональная терапия по альтернирующей схеме с контролем УЗ+ДС. У детей старше 1 года и при наличии высокого артериовенозного шунтирования в опухолевых узлах необходимо проведение эндоваскулярной окклюзии с целью уменьшения преднагрузки на сердце.

4. Эндоваскулярная окклюзия выполняется детям с инфантильными гемангиомами старше 1 года, а также детям с обширной или клинически значимой ФНГ. Выполнение эндоваскулярной окклюзии производится после выполнения диагностической ангиографии и определения типа и источников кровоснабжения опухоли. Методом выбора следует считать дистальную эмболизацию, а при невозможности ее проведения, показана проксимальная окклюзия патологических образований печени.

5. Детям с аденомами печени, в связи с потенциальной малигнизацией, рекомендуется проведение резекции образований. При сложной анатомической локализации и невозможности радикального удаления, возможно проведение эндоваскулярной окклюзии аденом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6. ДГОП – доброкачественное гипervasкулярное образование печени
7. ИГ – инфантильная гемангиома
8. КТ – компьютерная томография
9. МРТ – магнитно-резонансная томография
10. РКС – рентгеноконтрастное средство
11. РЭО – рентгенэндоваскулярная окклюзия
12. УЗИ+ДС – ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием
13. УЗИ – ультразвуковое исследование
14. ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия
15. А – аденома
16. МЛ – медикаментозное лечение
17. ЭЛ – эндоваскулярное лечение
18. ХЛ – хирургическое лечение

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Альперович Б.И. Хирургическое лечение опухолей печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 190-191
2. Блажитко Е.М., Добров С.Д., Толстых Г.Н., Митин В.А. Непосредственные результаты резекции печени при ее очаговых поражениях // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 200-201
3. Брехов Е.И., Башилов В.П., Северцев А.Н. Перспективы хирургии печени. *Клин вестн* 1994; 4: 36—38
4. Васильев И.С., Абушкин И.А., Диомидов И.А., Лапин В.О. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»* 2013, том. 13, № 3. С. 66–68
5. Васильев Л.И. О гемангиомах печени//*Клин. мед.* 1963. № 1. С.140-14
6. Веронский Г.И., Штофин С.Г., Попов А.И. Хирургическая тактика при опухолях печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 205-206
7. Вишневский В.А., Гаврилин А.В., Икрамов Р.З., Кунцевич Г.И., Гусейнов Э.К., Никитаев Н.С., Назаренко Н.А., Сивков В.В., Алимпиев С.В., Белолопотко Е.А., Кокова Н.И. Лечебнодиагностическая тактика при гемангиомах печени. *Материалы III конференции хирургов- гепатологов*. СПб., 1995. С. 103-104
8. Вишневский В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А., Алимпиев С.В., Гусейнов Э.К. Современный подход к лечению больных с опухолями печени // *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1997. № 2. С. 35-43
9. Водопали СМ. Диагностика и хирургическое лечение гемангиом печени // *Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990*
10. Волков А.Н., Федоров Н.Ф., Оленин В.В., Дербенев А.Г. Выбор хирургической тактики при опухолях и опухолевидных образованиях

печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 209-210

11. Волынский Ю.Д., Вишневский В.А., Гусейнов Э.К., Адамян А. А., Икрамов Р.З., Воронкова О.С., Зеленов Г. Г. Предоперационная рентгеноэндоваскулярная окклюзия ветвей печеночной артерии при очаговых поражениях печени // *Вести, хир.* 1985.. №8. С. 33-36
12. Волынский Ю.Д., Вишневский В.А., Гусейнов Э.К., Адамян А. А., Икрамов Р.З., Воронкова О.С., Зеленов Г. Г. Предоперационная рентгеноэндоваскулярная окклюзия ветвей печеночной артерии при очаговых поражениях печени // *Вести, хир.* 1985.. №8. С. 33-36
13. Гальперин Э.И., Мочалов А.М. Диагностика и хирургическое лечение гемангиом печени // *Хирургия*. 1984. №7. С. 61-64
14. Гранов А. М., Польшалов В. Н. Гемангиомы печени : монография . - СПб. : Гиппократ, 1999, С – 13-30
15. Гранов А.М., Польшалов В.Н., Таразов П.Г., Деркач В.Ю. Дифференцированный подход к хирургическому лечению гемангиом печени. Тезисы конгресса. Тюмень, 1990. № 1 С. 87-89
16. Гранов А.М., Польшалов В.Н., Таразов П.Г., Деркач В.Ю. Дифференцированный подход к хирургическому лечению гемангиом печени. Тезисы конгресса. Тюмень, 1990. № 1 С. 87-89
17. Гусейнов Э.К., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. с соавт. Место рентгеноэндоваскулярного вмешательства в лечении опухолей печени // *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1995. № 4. С. 44-49
18. Данильченко С.А. Морфология гемангиом, гемангиоперицитом и гемангиоэндотелиом: Дис. канд. мед. наук. -Донецк. 1974
19. Доскалиев Ж.А., Ташев И.А., Белеков Ж.О. Сравнительная оценка методов резекции при опухолевых поражениях печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 218
20. Журавлев В.А. Хирургия гемангиом печени // *Вестн. хир.* 1985. № 7. С. 27-30

21. Левицкий Э.О., Кравченко Р.А. Спонтанный разрыв печени с множественными кавернозными гемангиомами // Клин. хир. 1971. №3. С. 55-56
22. Меламуд М.Я., Фишбейн А.В. Гемангиомы печени // Клин. мед. 1983. № 8. С. 16-19
23. Милованов А. П. Патоморфология ангиодисплазий конечностей. – М. : Медицина, 1978. – 144 с
24. Панкова Г.Е., Чернышёв В.Н. Рентгеноконтрастные исследования сосудов // Хирургия сосудов. Куйбышев, 1974. – С. 5-13
25. Петровский Б.В. Хирургическая гепатология. М., 1972
26. Петрушин А.В., Мыльников А.А., Гарбузов Р.В., Нарбутов А.Г., Поляев А.Ю., Поляев Ю.А. Алгоритм диагностики и выбор методов лечения различных форм гемангиом печени у детей Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2017.-N 1.-С.22-27
27. Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г., Поляев А.Ю. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гемангиом печени у детей Детская хирургия, 2017.-N 2.-С.77-81
28. Поляев Ю.А., Нарбутов А.Г., Мыльников А.А., Гарбузов Р.В. Диагностика и лечение доброкачественных гиперваскулярных образований печени у детей Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2014 том 4 №1 - с. 25 - 33
29. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г. Место пропранолола в лечении инфантильных гемангиом. “Детская больница” №4 2012
30. Рабкин И.Х. Руководство по ангиографии. М.: Медицина, 1977. – 280
31. Рудаков В.А., Охотина Г.Н., Шутов В.Ю., Седельников О.В., Морозов С.В., Валитов Р.К., Рудакова О.В. Хирургическая тактика при гемангиомах печени в зависимости от локализации и объема поражения. // Анналы хирургической гепатологии. 1996 (Приложение). № I.С. 246-247

32. Северцев А. Н., Брехов Е. И., Пастернак Н. М., Корнев А. В. Первый опыт склеротерапии небольших опухолевых поражений печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 252-253
33. Фомин А. А. Современные подходы к лечению обширных и глубоких гемангиом сложной анатомической локализации: Дис. док. мед. наук: 14.00.35.- М., 1997.-202 с
34. Чикотеев С. П., Агрызков А. Л. Показания к операции и выбор хирургической техники при гемангиомах печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 262-263
35. Шапкин В. С. Опухоли, непаразитарные кисты и специфические гранулемы печени. Владивосток, 1970. С. 109–130
36. Шапкин В. С., Гриненко Ж. А., Манихас. Г. М. Спонтанные разрывы опухолей печени с внутрибрюшным кровотечением и гемобилией // *Клин. мед.* 1977. № 11. С. 89-92
37. Шатверян Г. А., Мовчун А. А., Абдулаев А. Г., Камалов Ю. Р. Диагностика и лечение доброкачественных объемных образований печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. (Приложение). № 1. С. 263
38. Шафранов В. В. К вопросу о характеристике гемангиом и сосудистых аномалий. Материалы Всес. симп. детских хирургов. М., 1987, с.5-9
39. Шафранов В. В., Гераськин А. В., Смирных А. П., Малышева Н. Б., Фомин А. А., Жаров Б. В. Криогенный метод в детской хирургии. Республик. сборник научных трудов. М., 1989. с.62 – 66
40. Шафранов В. В., Поляев Ю. А., Водолазов Ю. А. и др. Эмболизация в комплексном лечении гемангиом. Проблемы ангиологии и патологии гемостаза. Тезисы докладов, Барнаул. 1986, с. 190-192.
41. Adson M. A. Discussion of Schwartz, S. I., Husser. W. C. Cavernous hemangioma of the liver: a single institution report of 16 resections // *Ann. Surg.* 1987. V. 205. P. 463
42. Alvin C. Silva et al. MR Imaging of Hypervascular Liver Masses: A Review of Current Techniques, *RadioGraphics* 2009; 29:385–402

43. Aseni K., Riolo F., Cerrai F.G. et al. Hepatic hemangiomas: selection of criteria for surgical treatment. *AJR* 1987. №42. P. 469-473
44. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr* 1996;129(3):346–354
45. Bosemani T1, Puttgen KB, Huisman TA, Tekes A. Multifocal infantile hepatic hemangiomas--imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012 Jul;171(7):1023-8
46. Brancatelli G, Federle MP, Vullierme MP, Lagalla R, Midiri M, Vilgrain V. CT and MR imaging evaluation of hepatic adenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(5):745–750
47. Cardinal et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma; *Arch Surg*. 2009; 144(11):1035-1039
48. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, et al.: Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 138 (5): , 2016
49. Caturelli E., Rapaccini G.L., Sabelli C. et al. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatic hemangioma // *Liver*. 1986. V. 6. P. 326–330
50. Cavalli R, Novotna V, Buffon RB, Gelmetti C. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013 Oct;148(5):525-30
51. Chiche L, Dao T, Salamé E, et al. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management—eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 2000; 231(1): 74–81
52. Christopherson WM, Mayt ET, Barrows GH. Liver tumors in young women: a clinical pathologic study of 201 cases in the Louisville registry. In: Fenoglio C, Wolf M, eds. *Progress in Strategic Pathology*. vol 2. New York, NY: Masson; 1980:187-205
53. Conter R.L., Longmire Jr.W.P. Recurrent hepatic hemangiomas. Possible association with estrogen treatment. *Ann Surg* 1988: 207(2): 115-119

54. Corigliano N, Mercantini P, Amodio PM, et al. Hemoperitoneum from a spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver: Report of a case. *Surg Today* 2003;33:459-63
55. Cronan J., Esparza A.R., Dorfman G.S. et al. Cavernous hemangioma of the liver. Role of percutaneous biopsy // *Radiology*. 1988. V. 166. P. 133–138
56. Dardik H., Abraham I.M. Evaluation of intraoperative arteriography as a routine for vascular reconstruction // *Surg. Gynecol. & Obstet.* – 1978. – Vol, 147, № 6. – P. 853-858
57. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al.: Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 136 (4): e1060-104, 2015
58. DeMenis E. et al. Successful resection of multifocal hepatic adenoma in pregnancy. *South medical journal* 1997; 22(8):357 – 361
59. Doklestic K, Stefanovic B, Karamarkovic A, et al. Spontaneous rupture of giant liver hemangioma: Case report. *Srp Arh Celok Lek* 2013;141:95-99. DOI: 10.2298/SARH1302095D
60. Enjolras O., Wassef M. Chapot R. et al. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations, CXambridge 2007 : 3 – 11
61. Erbay A. et al. «Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants». *Turk. J. Pediatr.* 2010 Sep-Oct; 52 (5): 450-6
62. Federle M.P., Brancatelli G., Blachar A. Hepatic Hemangioma. *New Engl J of Med* 2000; 343: 5: 368—369
63. Finegold MJ, Egler RA, Goss JA, Guillerman RP, Karpen SJ, Krishnamurthy R, O'Mahony CA. Liver tumors: pediatric population. *Liver Transpl* 2008; 14: 1545-1556
64. Gokhale R, Whittington PF. Hepatic adenomatosis in an adolescent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23(4): 482–486
65. Gonzales E.M., Garcia I.L., Cempin J.C. et. al. Indicationen und Resultate der Chirurgischen Behandlung von cavernosen Hemangiomen der Leber *Chirurg* 1988; 59: 338-342

66. Grabhorn E, Richter A, Fischer L, Krebs-Schmitt D, Ganschow R. Neonates with severe infantile hepatic hemangioendothelioma: limitations of liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 560-564
67. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *RadioGraphics* 2001; 21(4): 877–892
68. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al.: Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 150 (3): 291-4, 2007
69. Hernández F, Navarro M, Encinas JL, et al. The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children. *J Pediatr Surg* 2005;40(5):801–804
70. Holmdahl, K. 1955. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr.* 44:370-379
71. Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG: Hepatic vascular tumors. *Semin Pediatr Surg* 23 (4): 168-72, 2014
72. Ishak KG, Anthonly PP, Niederau C, Nakanuma Y. Mesenchymal tumours of the liver. In: Hamilton SR, Aatonen LA, eds. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the digestive system*. Lyon, France: IARC Press, 2000; 191–198
73. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Benign hepatocellular tumors. In: Rosai J, Sobin L, eds. *Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2001; 9–48
74. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Benign mesenchymal tumors and pseudotumors. In: Rosai J, Sobin L, eds. *Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2001; 71–157
75. Ishak KG. Hepatic neoplasms associated with contraceptive and anabolic steroids. In: Lingemen CH, ed. *Recent Results in Cancer Research*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1979:73

76. Iwatsuki S., Sheahan O.G., Starzl T.E. The changing face of hepatic resection. *Curr- Prob Surg* 1989; - 26(5)
77. Iwatsuki S., Toto S., Starzl T.E.: Excisional therapy for benign hepatic lesions. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 240
78. Jain V, Ramachandran V, Garg R, et al. Spontaneous rupture of giant hepatic hemangioma-sequential management with transcatheter arterial embolization and resection. *Saudi J Gastroent* 2010;16:116-9. DOI: 10.4103/1319-3767.61240
79. Kassarian A. et al., Angiographic Classification of Hepatic Hemangiomas in Infants, *Radiology* 2002; 222:693–698
80. Kowarada Y., Mizumoto R. Surgical treatment of giant hemangioma of the liver. *Am J Surg* 1984 148:287-291
81. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH, Adson MA, Sheedy PF 2nd. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology*. May 1983;84(5 Pt 1):994-1002
82. Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology*. Aug 1977;73(2):386-94
83. Knowles DM 2nd, Casarella WJ, Johnson PM, Wolff M. The clinical, radiologic, and pathologic characterization of benign hepatic neoplasms. Alleged association with oral contraceptives. *Medicine (Baltimore)*. May 1978;57(3):223-37
84. Knowles DM, Wolff M. Focal nodular hyperplasia of the liver: a clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol*. Sep 1976;7(5):533-45
85. Kuo P.C., Lewis W.D., Jenkins R.L. Treatment of giant hemangiomas of the liver by enucleation. *J of the Amer College of Surgeons* 1994; 178:49-53
86. Langham MR Jr, Furman WL, Fernandez-Pineda I: Current Management of Neonatal Liver Tumors. *Curr Pediatr Rev* 11 (3): 195-204, 2015
87. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al.: A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 372 (8): 735-46, 2015
88. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan

- S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern pathology* (2014) 27, 472 – 491
89. María Pilar Guillén-Paredes, Josefa Martínez-Fernández, Álvaro Morales-González and José Luis Pardo-García Spontaneous rupture of a liver hemangioma. A case report *Rev esp enferm dig (Madrid)* Vol. 108, N.o 7, pp. 431, 2016
90. Martínez-González M.N., Mondragon-Sánchez R., Mondragon-Sánchez A. et al. Cavernous hemangioma of the liver and hepatic hemangiomatosis. Indications and results of the surgical resection. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 4: 277—282
91. McLean RH, Moller JH, Warwick WJ, Satran L, Lucas RV Jr. Multinodular hemangiomatosis of the liver in infancy. *Pediatrics* 1972; 49: 563-573
92. Mhanna A1, Franklin WH, Mancini AJ. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol--a case series. *Pediatr Dermatol.* 2011 Jan-Feb;28(1):39-45
93. Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004;35(2)
94. Montorsi M., Fımagalı U., Sipropoulos I. et. al. Cavernous liver hemangiomas. XXVI World Congress of International College of Surgeons. Milan 1988: Lecture Book II: 833-834
95. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412–422
96. Mulliken JB. In: Frieden IJ, ed. Special symposium: management of hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14:64 -67.
97. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al.: Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 170 (4): 907-13, 2014

98. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al.: Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 170 (4): 907-13, 2014
99. Mungovan J.A., Cronan .J.J., Vacarro J.: Hepatic cavernous hemangiomas: lack of enlargement over time. *Radiology* 1994; 191:111
100. Murakami T et al. Helical CT during arterial portography for detecting HCC. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 131-135
101. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23(12):1441–1454
102. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23(12):1441–1454
103. Nichols F.C., van Heerden J.A., Weiland L.H. Benign liver tumors. *Surg Clin North Am* 1989: 69:297
104. Nishida O., Satch N., Alam S., Uchido.J. Effect of hepatic artery ligation for irresectable cavernous hemangioma of liver. *Amer Surg* 1988: 54: 6: 483-486
105. Oak S.N., Viswanath Kaveen «Management of hemangioma in children». *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006 sep. 18;72: 1-4
106. Ochsner J.L., Halpert B.B. Cavernous hemangioma of the liver. *Surgery* 43(4):577-82 (1958)
107. Opitz JM, Gilbert EF. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet.* 1982; 12:443-55
108. Paradis V, Benzekri A, Dargère D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* May 2004;126(5):1323-9
109. Pratt, G. A. 1953. Birthmarks in infants. *Arch. Dermatol.* 67:302-305
110. Prokurat A, Kluge P, Chrupek M, Kościeszka A, Rajszyś P. Hemangioma of the liver in children: proliferating vascular tumor or congenital vascular malformation? *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 524-529

111. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, et al. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 2001; 67:173–178.
112. Resnick MB, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR. Hepatic adenoma in the pediatric age group: clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am J Surg Pathol* 1995;19(10): 1181–1190
113. Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al.: Impact of Screening for Hepatic Hemangiomas in Patients with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 32 (6): 808-12, 2015 Nov-Dec
114. Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al.: Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg* 50 (5): 837-41, 2015
115. Rohner A. Traitment des tumeurs benignes du foie. *Sschweiz med wschr* 1986; 116: 1044-1050
116. Sanz-Marco E., Galego R., Diez-Lopis «Oral propranolol circumscribed choroidal haemangioma». *Case report ophtalmol.* 2011; 2: 84-90
117. Saul SH. Masses of the liver. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York, NY: Raven; 1994:1517-1580
118. Schwartz S.I... Husser W.C. Cavernous hemangioma on the liver. A single institution report of 16 resections *Ann Surg* 1987; 205: 5: 456-463
119. Sevel J.H., Weiss K. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver. *Arh Sug* 1981; 83: 729-733
120. Sevinir B, Ozkan TB. Infantile hepatic hemangioendothelioma: clinical presentation and treatment. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 182-187
121. Sherlock S. *Discases of the liver and biliary system*. Oxford. Blackwell 1975
122. Sherlock S. *Discases of the liver and biliary system*. Oxford. Blackwell 1975
123. Starzl T. Surgical treatment of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 1988; 75: 518
124. Stocker JT, Ishak KG. Mesenchymal hamartoma of the liver: report of 30 cases and review of the litera- ture. *Pediatr Pathol* 1983;1(3):245–267
125. Stocker JT. Hepatic tumors in children. *Clin Liver Dis* 2001;5(1):259–281

126. Storch C.H., Hoeger P.H. « Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action». *Br. J. Dermatol.* 2010 aug.; 163 (2): 269-74
127. Sundar Alagusundaramoorthy S, Vilchez V, Zanni A, et al.: Role of transplantation in the treatment of benign solid tumors of the liver: a review of the United Network of Organ Sharing data set. *JAMA Surg* 150 (4): 337-42, 2015
128. Taavisainen M., Airaksinen T., Kreula., Paivansalo M. Fineneedle aspiration biopsy of liver hemangioma. *Acta Radiol* 1990;31:69
129. Trastek V.E., van Heerden J.A., Sheedy P.F., H. Adson M.A. Cavernous hemangioma of the liver: resect or observe? *Am J Surg* 1983; 145: 49
130. Virchow R. *Die Krankheiten Geschwineste.* - Berlin, 1863, bd. 24, S. 369 - 434
131. Virchow R. *Die Krankheiten Geschwineste.* - Berlin, 1863, bd. 24, S. 369 - 434
132. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology.* May 1990;11(5):787-97
133. Weinman et al.: Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surgery* 1997 Nov-Dec; 21(9): 983 – 990
134. Yamagata M., Kanematsu T., Mutsumata T., Utsonomata T., Ikeda Y., Sugimachi K. Management of hemangioma of the liver: comparison of results between surgery and observation. *Br J Surg* 1991;78:1223
135. Yamamoto T, Kawarada Y, Yano T, et al. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver: Treatment with transcatheter hepatic arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1645-9. DOI: 0002- 9270/91/8611-1645-03.00/0
136. Yeh I, Bruckner AL, Sanchez R, et al.: Diffuse infantile hepatic hemangiomas: a report of four cases successfully managed with medical therapy. *Pediatr Dermatol* 28 (3): 267-75, 2011 May-Jun

137. Zhang Z et al . Infantile hepatic hemangioendothelioma in a Chinese population, World J Gastroenterol 2010 September 28; 16(36): 4549-4557