

# Когда болезнь выходит за пределы кожи – изменения на коже могут быть признаком системного заболевания

Л.А. Хачатрян, Д.М. Николаева, А.П. Щербakov

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Инфантильная гемангиома может сопровождаться наличием мальформаций со стороны внутренних органов и сосудов. В 1996 г. было дано определение PHACE-синдрому как заболеванию, которое характеризуется ассоциацией сегментарной инфантильной гемангиомы с локализацией в области головы/шеи и наличием мальформаций в задней черепной ямке, аномалий крупных артериальных сосудов, включая коарктацию аорты, пороков сердца, а также пороков развития глаз и центральной нервной системы. В данной статье представлен клинический случай ребенка, которому PHACE-синдром был диагностирован в возрасте 1,5 месяца на основании наличия сегментарной гемангиомы, а также больших и малых критериев, характерных для данного заболевания. Кроме основных симптомов у ребенка имела место сопутствующая патология: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Лечение неселективными β-блокаторами и полихимиотерапия позволили купировать уже развившиеся и предотвратить возможные осложнения, связанные с данным синдромом. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** инфантильная гемангиома, сегментарная гемангиома, PHACE-синдром, β-блокаторы

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 95–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-95-104

## When the disease goes beyond the skin, changes in the skin can be a sign of systemic disease

L.A. Khachatryan, D.M. Nikolaeva, A.P. Shcherbakov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Infantile hemangioma may be accompanied by malformations of internal organs and blood vessels. In 1996 PHACE syndrome was defined as a disease which is characterized by the association of segmental infantile hemangioma with localization in the head/neck region and the presence of malformations in the posterior cranial fossa, abnormalities of arterial blood vessels including coarctation of the aorta, heart defects, as well as malformations of the eyes and central nervous system. This article presents a clinical case of a child who was diagnosed this syndrome at the age of 1.5 months based on the presence of segmental hemangioma, as well as large and small criteria specific for this disease. In addition to the main symptoms, the child had an accompanying pathology: Wolff–Parkinson–White syndrome. Therapy with non-selective β-blockers and polychemotherapy allowed stopping already developed and prevent possible complications associated with this syndrome. Parents gave their consent to use information about the child, including fotos, in the article.

**Key words:** infantile hemangioma, segmental hemangioma, PHACE syndrome, β-blockers

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 95–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-95–104

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 28.05.2020  
Принята к печати 22.06.2020

### Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 28.05.2020  
Accepted 22.06.2020

### Correspondence:

Lili A. Khachatryan, cand. med. sci., Head of Box Department of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation  
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Гемангиомы часто встречаются у детей, особенно на первом году жизни. Инфантильная гемангиома (ИГ) – это самая частая доброкачественная опухоль в педиатрии (частота встречаемости составляет 5–10%) и самая частая среди всех гемангиом [1]. ИГ чаще встречаются у девочек европейской расы (3:1), у недоношенных детей и, как правило, имеют спорадический характер [2]. ИГ возникают обычно после рождения и гистологически характеризуются пролиферацией эндотелиальных клеток (эта фаза длится 6–8 мес) с последующей фазой стабилизации и спонтанного регресса в течение последующих 8 лет жизни. Они могут быть кожными, подкожными или смешанными (состоять

из 2 составляющих: кожной и подкожной) с локализацией на различных участках тела, но с преимущественным расположением в области головы и шеи (60%) [3]. Как правило, гемангиомы изолированные (80% случаев) [3].

Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев, некоторые виды локализаций могут приводить к развитию осложнений (некроз и разрушение подлежащих тканей, изъязвление, кровоточивость) и требовать медицинского вмешательства либо указывать на возможность системных проявлений [2]. Последние встречаются при так называемых сегментарных ИГ, которые требуют особого внимания, так как представляют собой не только эсте-

тическую проблему, но и могут скрывать грубые функциональные изменения со стороны других органов и систем. Два недавно описанных синдрома ассоциированы с различными висцеральными аномалиями:

1. Синдром PELVIS/SACRAL (perineal angioma, external genital malformation, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, skin tag/spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic malformation, angioma lombosacral) ассоциируется с наличием огромной гемангиомы пояснично-крестцовой области/перинеальной области с ано-генито-везико-ренальными и спинальными аномалиями.

2. Синдром PHACE/PHACES (posterior fosse abnormalities, hemangioma, arteries anomalies, coarctation aortic, eyes troubles/sternal malformations) ассоциируется с гигантской гемангиомой лица, неврологическими, кардиоваскулярными и окулярными аномалиями [4].

В нашей статье речь пойдет о PHACE-синдроме.

PHACE-синдром встречается редко: 1 на 1 000 000, что составляет 2–3% всех случаев ИГ со значимым преобладанием девочек (9:1). В литературе описано около 300 случаев [5].

Патогенез в настоящее время остается неизвестным. Предполагается, что данный синдром является результатом патологических процессов, развивающихся на этапе эмбриогенеза между 3-й и 12-й неделями гестации в период васкулогенеза, что приводит к формированию ИГ и мальформаций с одной и той же локализацией [6].

В настоящее время роль генетических аномалий в развитии данной патологии не доказана [7].

Первое описание этого синдрома было опубликовано в 1978 г. I. Pascual-Castroviejo [8]. В 1996 г. I.J. Frieden и соавт. ввели акроним PHACE (posterior fossa malformations, hemangioma, arterial anomalies, coarctation of the aorta/cardiac defects, and eye abnormalities), объединив в название самые частые симптомы [9].

В 2009 г. группой специалистов (дерматологи, онкологи, генетики, кардиологи, неврологи, офтальмологи) были установлены и подтверждены диагностические критерии PHACE-синдрома: большие и малые [10], которые затем, в 2016 г., были пересмотрены М.С. Garzon и соавт. (таблица 1, рисунок 1) [6].

Приведем краткую характеристику всех составляющих данного синдрома.

1. Гемангиомы, ассоциированные с PHACE-синдромом, отличаются большой протяженностью (более 5 см в диаметре) и диффузным характером, всегда являются только кожными, малорельефными и имеют сегментарное расположение.

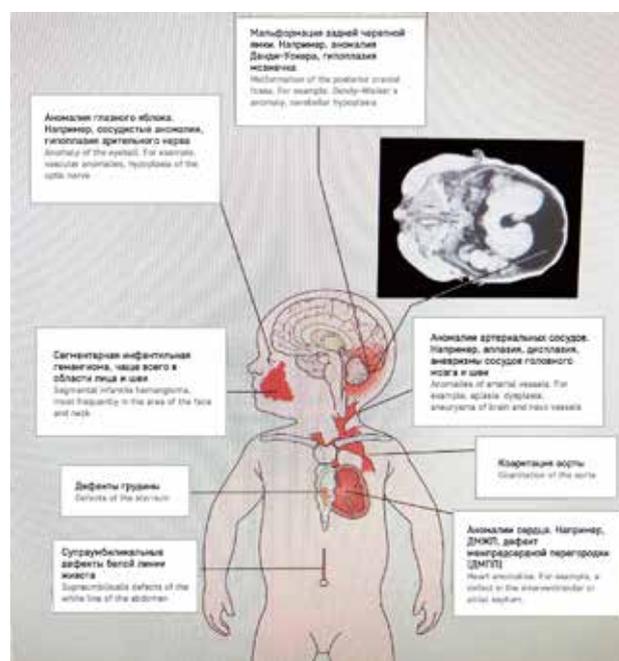
Приблизительно 90% гемангиом при PHACE-синдроме выявляются на голове с преимущественной

локализацией на лицевой части черепа. Однако могут встречаться ИГ на волосистой части головы, в заушной области, а также в области шеи, верхней половине грудной клетки и проксимальных отделах верхней конечности [11].

A.N. Haggstrom и соавт. отметили наличие взаимосвязи между местом (сегментом) локализации ИГ на голове и частотой вовлечения тех или иных органов/систем в патологический процесс [12]. Было предложено условно разделить голову на 4 сегмента: лобно-височный, верхнечелюстной, нижнечелюстной и лобно-назальный (рисунок 2) [13, 14].

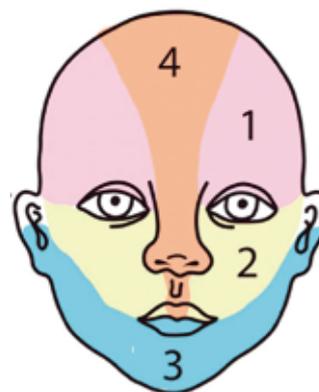
**Рисунок 1**  
Схема с основными локусами поражения внутренних органов и систем [6]

**Figure 1**  
Diagram of the main loci of internal organs and systems damage [6]



**Рисунок 2**  
Условное сегментарное деление головы:  
1 – лобно-височный; 2 – верхнечелюстной;  
3 – нижнечелюстной; 4 – лобно-назальный [14]

**Figure 2**  
Conditional segmental division of the head: 1 – frontal-temporal; 2 – maxillary; 3 – mandibular; 4 – frontal-nasal [14]



**Таблица 1**  
**Диагностические критерии PHACE-синдрома [6]**

**Table 1**  
**Major and minor diagnostics criteria PHACE syndrome [6]**

Системы/органы Systems/organs	Большие критерии Major criteria	Малые критерии Minor criteria
Артериальные аномалии Arterial anomalies	Аномалии большой церебральной или цервикальной артерии. Дисплазия крупных церебральных артерий. Артериальный стеноз или окклюзия с/без коллатералей мойя-мойя. Отсутствие или среднетяжелая форма гипоплазии больших церебральных или цервикальных артерий. Аберрантная природа или ход больших церебральных или цервикальных артерий, исключая частые варианты по типу дуги, такие, как «бычья дуга». Персистирующий каротидно-вертебробазилярный анастомоз Anomaly of major cerebral or cervical arteries. Dysplasia of the large cerebral arteries. Arterial stenosis or occlusion with or without moyamoya collaterals. Absence or moderate-severe hypoplasia of the large cerebral and cervical arteries. Aberrant origin or course of the large cerebral or cervical arteries except common arch variants such as bovine arch. Persistent carotid-vertebrobasilar anastomosis	Аневризма одной из церебральных артерий Aneurysm of any of the cerebral arteries
Структурные аномалии головного мозга Structural brain	Аномалии задней черепной ямки. Комплекс Денди-Уокера. Другие гипоплазии/дисплазии среднего и/или заднего мозга Posterior fossa brain anomalies. Dandy-Walker complex. Other hypoplasia/dysplasia of the mid and/or hind brain	Аномалии средней линии мозга. Мальформация кортикального развития Midline brain anomalies. Malformation of the cortical development
Кардиоваскулярные аномалии Cardiovascular anomalies	Аномалии дуги аорты. Коарктация аорты. Дисплазия. Аневризма. Аберрантная природа подключичной артерии с/без сосудистого кольца Aortic arch anomalies. Coarctation of the aorta. Dysplasia. Aneurysm Aberrant origin of the subclavian artery with or without f vascular ring	Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Правосторонняя дуга аорта/ двойная дуга аорты. Системные венозные аномалии Ventricular septal defect. Right aortic arch/double aortic arch. Systemic venous anomalies
Окулярные аномалии Ocular anomalies	Аномалии заднего сегмента. Персистирующий гиперпластический первичный витриус. Персистирующие фетальные сосуды. Сосудистые аномалии сетчатки. Аномалии диска по типу «выюнка». Гипоплазия зрительного нерва. Перипапиллярная стафилома Posterior segment abnormalities. Persistent hyperplastic primary vitreous. Persistent fetal vasculature. Retinal vascular anomalies. Morning glory disc anomaly. Optic nerve hypoplasia. Peripapillary staphyloma	Аномалии переднего сегмента. Микрофтальмия. Склерокорнеа. Колобома. Катаракта Anterior segment abnormalities. Microphthalmia. Sclerocornea. Coloboma. Cataracts
Вентральные/ срединные структуры Ventral/midline	Срединные аномалии грудной клетки и брюшной стенки: - дефекты грудины; - воронкообразная грудь; - расщелина грудины; - аномалия белой линии живота Anomaly of the midline chest and abdomen: - sternal defect; - sternal pit; - sternal cleft; - supraumbilical raphe	Эктопия щитовидной железы. Гипопитуитаризм. Срединная стеральная папула/ гамартома Ectopic thyroid. Hypopituitarism. Midline sternal papule/hamartoma

Чаще всего при PHACE-синдроме в патологический процесс вовлекается 1 сегмент [14].

ИГ, расположенные в лобно-височном и лобно-назальном сегментах, сопровождаются высоким риском поражения органа зрения и центральной нервной системы (ЦНС), в то время как локализация в области сегмента верхней челюсти повышает риск развития кардиоваскулярных аномалий и дефектов средней линии [6].

Гемангиомы при PHACE-синдроме обладают теми же морфологическими, клиническими характеристиками, что и спорадические формы, т. е. имеют доброкачественную эволюцию. Последние развиваются параллельно с ангиомами, локализованными в области лица и шеи.

Гемангиомы, затрагивающие хрящевые структуры (ушные раковины, хрящи носа), могут вызывать некроз и вторичное воспаление мягких тканей с разрушением и некрозом хрящей.

2. Структурные изменения головного мозга, по данным литературы, составляют от 30,4 до 81% [9, 10, 15]. Чаще всего встречаются гипоплазии/дисплазии структур средней и/или задней черепной ямки, в частности аномалия Денди-Уокера. Реже встречаются мальформации кортикального развития (полимикрогирия, гетеротопия, дисплазия), гипоплазия/агенезия мозолистого тела, прозрачной перегородки, гипофиза. ИГ могут иметь также интракраниальную и субарахноидальную локализации.

Помимо структурных аномалий описаны 4 типа поражения сосудов головного мозга: дисплазия, гипоплазия, aberrантный ход сосуда, персистенция эмбрионального кровотока. Эти анатомические изменения совместимы с нормальным церебральным кровоснабжением, но могут лимитировать возможность коллатерального кровоснабжения при наличии стенозирования или окклюзии сосудов и стать причиной нарушения кровообращения в ЦНС с развитием кровоизлияний или ишемии. Степень сужения сосуда (более или менее 75%), а также наличие коллатерального кровотока будут определять риск развития цереброваскулярных осложнений [16].

Неврологические проявления переменны и зависят от размеров и локализации пораженных сосудов. К ним относятся: судороги, циклическая рвота, головная боль, задержка психомоторного развития, гипотония, опистотонус, тремор, тугоухость, в основе патогенеза которых в большинстве случаев лежат ишемические расстройства [6]. Возможно также поражение черепно-мозговых нервов.

3. Частота поражения кардиоваскулярной системы, по данным литературы, составляет 41–67%. Чаще всего встречается аномалия аорты: в виде коарктации (19–30% пациентов) или дисплазии дуги аорты (50% пациентов) – aberrантная подключичная артерия с/без сосудистого кольца [14, 17]. Реже встречаются правосторонняя двойная дуга аорты, перерыв дуги аорты и структурные аномалии сердца: ДМЖП и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), реже – тетрада Фалло.

Необходимо отметить, что сосудистые мальформации могут затрагивать и венозную часть [14, 17].

В большинстве случаев все сосудистые аномалии унилатеральны или гомолатеральны.

4. Поражение органа зрения чаще всего связано с аномалиями заднего сегмента глазного яблока и проявляется в виде персистенции фетальных сосудов, аномалии диска, сосудов сетчатки, гипоплазии зрительного нерва, колобомы, микрофтальмии. Могут также встречаться аномалии переднего сегмента.

5. Аномалии срединной линии встречаются редко. Чаще наблюдаются дефекты грудины (воронкообразная грудина, расщелина) и аномалии белой линии живота. Реже отмечается омфалоцеле и срединные аномалии лица.

6. Другие аномалии:

- гипоплазия зубной эмали, по данным литературы, встречается у 28% пациентов, а при локализации гемангиомы на слизистой оболочке полости рта – до 45% случаев, что увеличивает риск развития кариеса [18];

- эндокринные расстройства, такие как дисфункция щитовидной железы, которая может

быть связана с поражением гипоталамуса/гипофиза/самой щитовидной железы (эктопия/мальформация), гипопитуитаризм с дефицитом гормона роста, адреналовая недостаточность, неонатальная гипогликемия являются нередкими при PHACE-синдроме [8]. Реже встречается несахарный диабет;

- дисфагия, нарушения вскармливания и задержка речи [19]. Эти клинические симптомы чаще наблюдаются у пациентов с мальформациями задней черепной ямки. Дисфагия может быть вторичной, обусловленной расположением ИГ (губы, ротовая полость, глотка) или нарушением моторики;

- тугоухость может быть кондуктивная или нейросенсорная. Последняя обусловлена непосредственным поражением ИГ VIII пары черепно-мозговых нервов (преддверно-улитковый нерв) [20]. В этих случаях максимально рано поставленный диагноз и назначенная терапия позволяют избежать отсроченных осложнений;

- к другим редко встречающимся аномалиям относят: спинальный дизрафизм, микрогнатию, гипоплазию ушных раковин, орофациальные расщелины.

Таким образом, на основании больших и малых критериев выделяют 2 категории заболевания: «очевидный» и «возможный» PHACE-синдром (таблица 2) [6].

**Таблица 2**  
Критерии диагностики PHACE-синдрома

Table 2  
Diagnostic criteria PHACE syndrome

<b>«Очевидный» PHACE-синдром</b> Definite PHACE syndrome		
Гемангиома головы > 5 см в диаметре + 1 большой или 2 малых критерия Hemangioma > 5 cm in diameter of the head including scalp + 1 major criteria or 2 minor criteria	Гемангиомы шеи, верхней части туловища или туловища и проксимальных отделов верхних конечностей + 2 больших критерия Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity + 2 major criteria	
<b>«Возможный» PHACE-синдром</b> Possible PHACE syndrome		
Гемангиома головы > 5 см в диаметре + 1 малый критерий Hemangioma > 5 cm in diameter of the head including scalp + 1 minor criteria	Гемангиомы шеи, верхней части туловища или туловища и проксимальных отделов верхних конечностей + 1 большой или 2 малых критерия Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity + 1 major or 2 minor criteria	Отсутствие гемангиомы + 2 больших критерия No hemangioma + 2 major criteria

ИГ, цереброваскулярные (в 83–91% случаев) и кардиоваскулярные (в 41–67% случаев) аномалии встречаются у большинства пациентов в дебюте заболевания [4, 12, 21].

Лечение заболевания зависит от объема поражения внутренних органов и носит мультидисциплинарный подход. Оно включает в себя 3 основные составляющие:

1) консервативное лечение, направленное на торможение роста гемангиомы с последующим полным ее разрешением. Препаратом выбора является неселективный  $\beta$ -блокатор – пропранолол. Инициальная доза составляет 0,5–1 мг/кг/сут в течение 1-й недели с дальнейшим увеличением дозы до 2–3 мг/кг/сут. Суточная доза равномерно делится на 3 приема (каждые 8 ч), препарат назначается сразу после еды;

2) хирургические методы лечения, направленные прежде всего на разрешение кардиологических и неврологических проблем, которые, как правило, и будут определять исход заболевания и долгосрочный прогноз. С этой целью применяются такие оперативные вмешательства, как реваскуляризация пораженных участков головного мозга с использованием тех же методик, что и при болезни мойя-мойя, кардиохирургические вмешательства, направленные на разрешение жизнеугрожающих пороков сердечно-сосудистой системы (37% случаев аномалии дуги аорты требуют хирургического вмешательства) [6], а также пластическая хирургия, направленная на устранение эстетических дефектов.

3) наблюдение и лечение у специалистов узкого профиля: окулистов, эндокринологов, стоматологов.

Прогноз зависит от тяжести клинических симптомов, что в свою очередь определяется степенью вовлечения в патологический процесс внутренних органов, особенно при наличии поражения сосудов головного мозга или крупных магистральных артерий. Но наиболее значимыми в плане прогноза являются неврологические осложнения, которые встречаются чаще.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Из анамнеза известно, что ребенок родился на сроке 38–39 недель с весом 2450 г. На 20–22-й неделях гестации диагностирован врожденный порок сердца (ВПС): ДМЖП. При рождении выявлены множественные гемангиомы кожи в правой лобно-теменно-височной области, правой ушной раковине и заушной области.

На 23-и сутки жизни (после травмирования гемангиомы правой ушной раковины) состояние ребенка резко ухудшилось: развился очаг воспаления с гнойным отделяемым из области гемангиомы с последующим развитием некроза, в связи с чем он был госпитализирован в реанимационное отделение городской больницы по месту жительства, где поставлен диагноз: сепсис, септический шок.

На 29-е сутки жизни пациент был переведен в областную больницу по месту жительства в тяжелом состоянии с течением сепсиса, полиорганной недостаточностью для продолжения симптоматической терапии.

Ребенку были проведены обследования и выявлены следующие изменения:

- тромбоцитопения ( $79 \times 10^9/\text{л}$ );
- гипофибриногенемия (1 г/л);
- гипоальбуминемия (30 г/л);
- повышение лактатдегидрогеназы до 1181 Ед/л;
- внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), умеренная вентрикуломегалия, гипоксически-ишемическое поражение коры головного мозга (по данным компьютерной томографии (КТ));

- признаки объемного образования на магнитно-резонансной томографии (МРТ) в проекции тела бокового желудочка (вероятнее всего, гематома), ВЖК; тромбоз венозного синуса(?); образование мягких тканей височной, заушной и затылочной областей справа.

Ребенок был осмотрен специалистами и установлены следующие диагнозы:

- кардиолог: нарушение ритма – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром); ВПС – ДМЖП;
- невролог: спастический тетрапарез, органическое поражение ЦНС смешанного генеза, ВЖК; церебральная ишемия тяжелой степени;
- гематолог: синдром Казабаха–Мерритт;
- оториноларинголог: некроз правой ушной раковины.

По месту жительства проводилась симптоматическая терапия: противомикробная – антибиотиками широкого спектра действия, противосудорожными (депакин), антиаритмическими (кордарон) препаратами.

Ребенок в возрасте 1,5 месяца поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагнозом: первичный иммунодефицит, неуточненный; пневмония, гепатит, нефрит, некроз правой ушной раковины; ВЖК; ВПС: ДМЖП, сердечно-сосудистая недостаточность II степени, WPW-синдром. Синдром Казабаха–Мерритт(?).

При поступлении: гипотрофия (вес 3000 г). Кожа бледная с «мраморным» рисунком. Отмечается выраженная бледность носогубного треугольника. В области правой половины лица (щека, височная область, лоб, периорбитальная область) с распространением на правую ушную, заушную, затылочную области, шею выявляется сосудистое образование с четкими неровными краями ярко-красного/бордового цвета, едва выступающее над поверхностью кожи. В области завитка ушной раковины выявляется некроз кожи и подлежащего хряща с изъязвлением, мокну-

**Рисунок 3**

Клинические проявления заболевания: А – до лечения; Б – во время лечения; В – через 6 мес от начала терапии

**Figure 3**

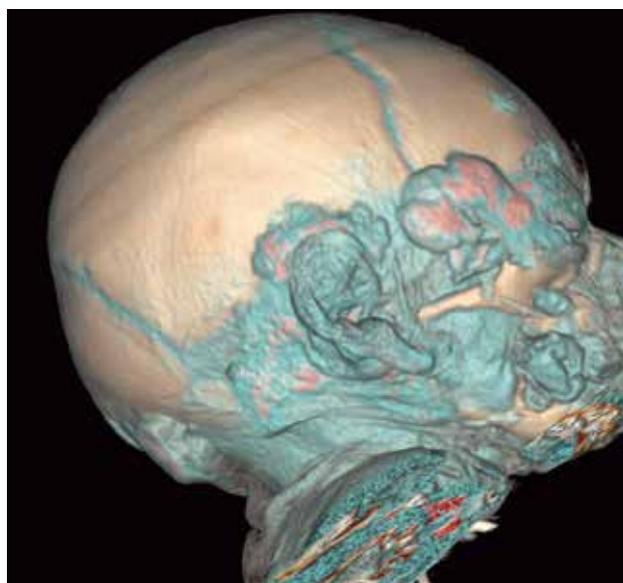
Clinical displays of disease: A – before treatment; Б – during treatment; В – 6 months after the start of therapy

**Рисунок 4**

КТ: объемная реконструкция, венозная фаза сканирования (множественные сосудистые образования мягких тканей головы и шеи)

**Figure 4**

Computer tomography (CT): volume reconstruction, venous phase of scanning (multiple vascular formations of soft tissues of the head and neck)



тием, гнойным отделяемым. Правый глаз закрыт, веки отечные (рисунок 3). Фотореакция несколько снижена. Голова повернута влево, язык девирует влево. В области неба и небных дужек выявляется сосудистое образование красного цвета с четкими неровными контурами, не возвышающееся над слизистой оболочкой. Гипотрофия мышц, мышечная сила диффузно снижена (до 2–3 баллов). Отмечается грубый систолический шум над всей областью сердца, печень увеличена до +3 см по правой среднеключичной линии.

При обследовании выявлены следующие изменения:

1) в общем анализе крови: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, тромбоцитопения –  $79 \times 10^9/\text{л}$ ;

2) гипофибриногенемия (1,54 г/л);

3) КТ головы с контрастным усилением:

- множественные сосудистые образования мягких тканей головы (правая височная область с распространением на область глазницы до спинки носа –  $19 \times 51 \times 31$  мм с захватом передней и боковой поверхности глазного яблока, а также с инфильтрацией правой слезной железы; на уровне сосцевидного отростка правой височной кости –  $15 \times 41 \times 54$  мм с вовлечением ушной раковины; в затылочной области –  $9 \times 17 \times 21$  мм, в правой щечной области –  $13 \times 17 \times 21$  мм и  $7 \times 7 \times 7$  мм, в окологлоточной области справа –  $6 \times 7 \times 10$  мм (рисунок 4);

- субэпендимальное кровоизлияние в левый боковой желудочек (рисунок 5);

- внутренняя гидроцефалия по заместительному типу (рисунок 6);

4) МРТ головного мозга:

- гематома сосудистого сплетения в левый боковой желудочек (рисунки 7 и 8);

- выраженная внутренняя гидроцефалия (рисунки 7 и 8);

- аномалия Денди–Уокера (гипоплазия базальных отделов мозжечка, расширение ретроцеребеллярной цистерны, которая сообщается с IV желудочком);

5) по данным магнитно-резонансной ангиографии нельзя исключить наличие в области гематомы сосудистого сплетения бокового желудочка сосудистой мальформации (рисунок 9);

**Рисунок 5**

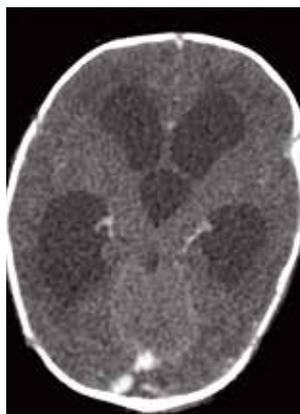
КТ: аксиальный срез. Яркое гиперденсивное содержимое в желудочковой системе – кровь; в мягких тканях правой орбиты кровоизлияние в патологическое образование

**Figure 5**

CT: axial section. Bright hyperdense contents in the ventricular system – blood; in the soft tissues of the right orbit – hemorrhage in the pathological formation

**Рисунок 6**

КТ: аксиальный срез, венозная фаза сканирования. Гидроцефалия

**Figure 6**

CT: axial section, venous phase of scanning. Hydrocephalus

**Рисунок 7**

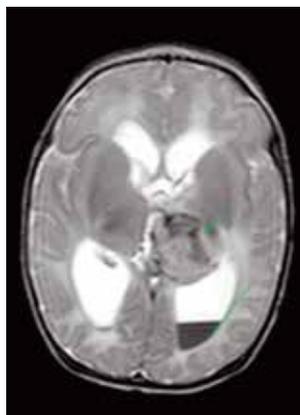
МРТ: T2-Flair-последовательность. Гиперинтенсивное субэпендимальное образование слева, уровень жидкости в заднем роге (кровь), гидроцефалия

**Figure 7**

Magnetic resonance imaging (MRI): T2-Flair. Hyperintense subependymal formation on the left, the fluid level in the posterior horn (blood), hydrocephalus

**Рисунок 8**

МРТ: T2-последовательность. Изоинтенсивное неоднородное субэпендимальное образование слева, гипоинтенсивный уровень жидкости в заднем роге левого желудочка (кровь), гидроцефалия

**Figure 8**

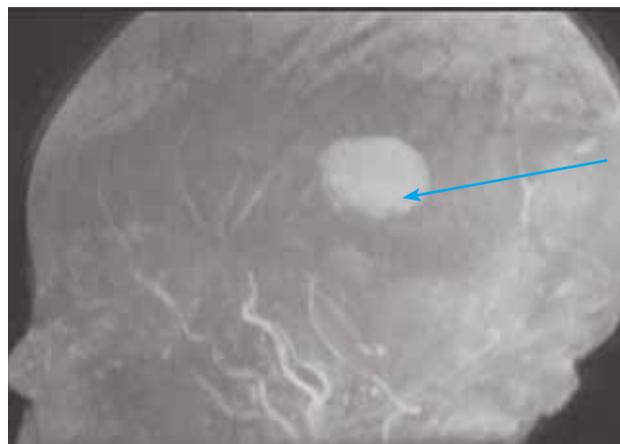
MRI: T2. Isointense heterogeneous subependymal formation on the left, hypointense fluid level in the posterior horn of the left ventricle (blood), hydrocephalus

**Рисунок 9**

МРТ, ангиография: высокоvascularизированное образование головного мозга

**Figure 9**

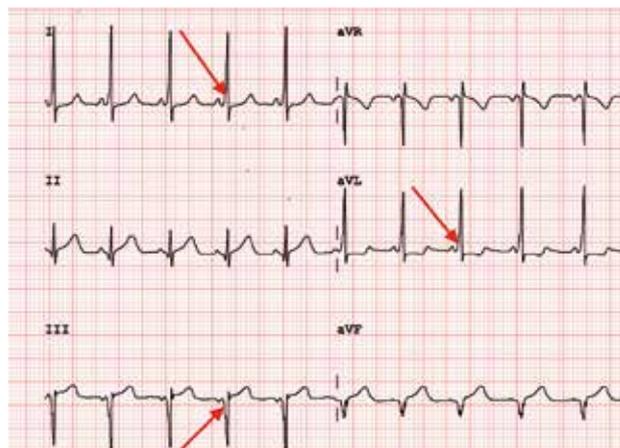
MRI, arteriography: highly vascularized brain formation

**Рисунок 10**

ЭКГ: изменения в виде дельта-волны (указано стрелками)

**Figure 10**

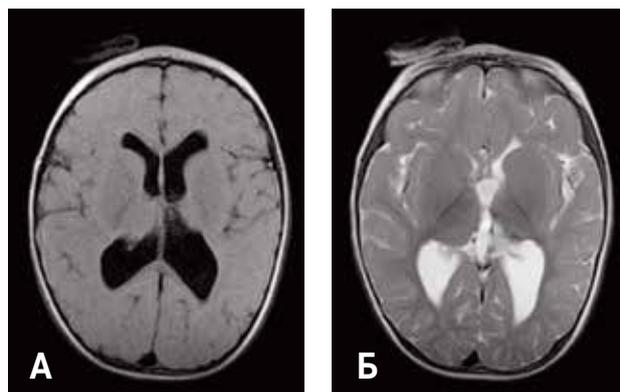
Electrocardiography: Delta waves (indicated by arrows)

**Рисунок 11**

МРТ головного мозга (контрольное исследование): А – T2-взвешенное изображение, FLAIR; Б – T2-взвешенное изображение (аксиальная проекция)

**Figure 11**

MRI of the brain (control examination): A – T2-weighted image, FLAIR; Б – T2-weighted image (axial section)



6) по данным эхокардиографии: в межмембранозной части межжелудочковой перегородки выявлены аневризматическое выбухание размером 6 × 6 мм; множественные перфорации общим размером 4,5–5 мм с лево-правым сбросом; открытое овальное окно 3,3 мм со сбросом слева направо; гипертрофия левого желудочка. Фракция выброса 73%;

7) офтальмолог: правый глаз – гемангиома верхнего века с распространением на верхний конъюнктивальный свод; в остальном – без динамики;

8) кардиолог: ВПС – ДМЖП, открытое овальное окно, нарушение сердечного ритма – суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, WPW-синдром;

9) невролог: ВЖК IV степени, тетрапарез, миопатический синдром, судорожный синдром;

10) оториноларинголог: гемангиома правых отделов лица, ротоглотки; хондроперихондрит ушной раковины справа; парез маргинальной ветви лицевого нерва.

На основании проведенных исследований ребенку был поставлен диагноз: РНАСЕ-синдром:

- сегментарная гемангиома правой половины головы размерами более 5 см в диаметре;

- 2 больших критерия: мальформация сосудов головного мозга; аномалия задней черепной ямки – аномалия Денди–Уокера;

- 1 малый критерий: ДМЖП.

После постановки диагноза ребенку была начата специфическая терапия неселективными β-блокаторами – пропранололом в начальной дозе 1 мг/кг/сут с постепенным (в течение 9 дней) повышением до 3 мг/кг/сут под контролем электрокардиографии (ЭКГ).

Однако с учетом тяжести состояния, локализации гемангиомы (правая орбита, слизистая оболочка полости рта и ротоглотки с высокой степенью вероятности нарушения проходимости дыхательных путей за счет возможного стеноза) в целях достижения максимально быстрого эффекта была дополнительно назначена метрономная терапия (МТ) в составе: циклофосфан в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>/сут – 14 дней + винбластин в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю (всего 6 доз).

На 5-е сутки терапии β-блокаторами/3-и сутки МТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения отека в периорбитальной области, снижения интенсивности окраски гемангиомы.

На 16-е сутки терапии β-блокаторами/14-е сутки МТ: уменьшение размеров гемангиомы на слизистой оболочке полости рта и на коже в околоушной, заушной, височной областях, а также в области ушной раковины; эпителизация изъязвлений правой ушной раковины.

Всего ребенку было проведено 2 курса МТ с интервалом в 2 нед в комбинации с неселективными β-блокаторами.

Специфическая терапия проводилась на фоне сопроводительного лечения:

1) антибиотики и противогрибковые препараты широкого спектра действия;

2) заместительная терапия препаратами крови: эритроцитарная масса с поддержанием уровня гемоглобина более 100 г/л (с учетом возраста ребенка и наличия порока сердца);

3) ранее назначенные антиаритмические (кордарон) и противосудорожные препараты (депакин) с постепенной медленной отменой под контролем ЭКГ и электроэнцефалографии.

Таким образом, в результате проведенного комплексного лечения полностью были купированы проявления гемангиомы на коже (рисунки 3) и слизистой оболочке, санированы очаги инфекции, восстановилась целостность ушной раковины, по данным МРТ (через 2 мес от начала терапии) отмечено сокращение размеров гематомы на 30% с уменьшением выраженности внутренней гидроцефалии. Восстановление количества тромбоцитов зафиксировано через 10 дней от начала терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При рождении ИГ может отсутствовать или быть представлена начальными проявлениями в виде участка бледной эритемы/телеангиоэктатических изменений. Однако ко 2–4-й неделям жизни ИГ становятся, как правило, очевидными.

Мы часто задаем себе вопросы: может ли гемангиома пройти самостоятельно? Затронуты ли только кожные покровы? Какие изменения на коже должны быть сигналом к проведению дополнительных исследований? Требуется ли ребенку назначение терапии?

В данной статье, представив клинический случай, мы попытались охарактеризовать достаточно редко встречающуюся форму ИГ, которая порой скрывает за внешним благополучием тяжелые соматические проблемы.

Поэтому при выявлении гемангиомы с локализацией в области головы и шеи с вовлечением в патологический процесс нескольких дерматом мы должны помнить, что болезнь могла «выйти» далеко за пределы кожи! Гемангиомы с такими характеристиками должны быть подсказкой и указывать на необходимость экстренного обращения к врачу и проведения комплексного обследования, включающего:

- неврологический осмотр с обязательным выполнением МРТ головы в целях поиска структурных аномалий развития, а также МРТ в ангиорежиме для исключения мальформаций артериальных сосудов головного мозга;

- кардиоваскулярное обследование;

- офтальмологический осмотр;
- при необходимости: эндокринологический осмотр и консультацию врача-оториноларинголога.

И конечно, надо помнить о высокой степени вероятности наличия гемангиомы в подглоточном/окологлоточном пространствах при локализации опухоли в области 3-го сегмента и шеи, как это отмечалось у нашего пациента. Такая локализация гемангиомы может привести к обтурации верхних дыхательных путей с летальным исходом.

Представленный клинический случай также интересен тем, что у ребенка было диагностировано нарушение ритма – WPW-синдром (рисунки 10). Это врожденная патология, которая характеризуется наличием дополнительных аномальных проводящих путей (на ЭКГ представлено дельта-волной, рисунок 10), по которым импульс может проводиться из предсердия в желудочки, вызывая зачастую смертельные нарушения ритма. Известно, что это достаточно редкая форма нарушения ритма, частота встречаемости составляет 0,15–0,25% в общей популяции. Как правило, этот синдром не связан со структурной патологией сердца. Но в ряде случаев WPW-синдром сочетается с ВПС (ДМЖП и ДМПП), которые были у нашего пациента.

Если при простой ИГ вопрос о назначении неселективных β-блокаторов может обсуждаться, то при наличии осложненной формы (гемангиомы с вовлечением витальных структур, сегментарная гемангиома), которая наблюдалась у нашего пациента (вовлечение глазницы, слезной железы, ушной раковины, слизистых оболочек полости рта, окологлоточного пространства), терапия должна быть инициирована максимально быстро. В нашем клиническом случае диагноз был поставлен достаточно поздно, и ребенок поступил с уже имеющимися осложнениями (разрушение хрящевой составляющей ушной раковины с вторичным инфицированием и сепсисом), продолженным ростом сосудистых образований в глазнице и окологлоточном пространстве. В целях максимально быстрого разрешения гемангиомы дополнительно было решено назначить МТ в комбинации: циклофосфан + винбластин. Комбинированная специфическая терапия позволила в течение 2 нед достичь стабилизации заболевания с последующим быстрым разрешением гемангиомы. На контрольной МРТ, выполненной через 14 мес от первичного обследования, отмечается значимая положительная динамика в виде рассасывания гематомы в проекции сосудистого сплетения левого бокового желудочка, однако сохраняется внутренняя гидроцефалия (рисунки 11).

Длительность терапии β-блокаторами составила 16 мес. Период наблюдения к моменту написания данной статьи – 17 мес.

Таблица 3

Кто должен быть обследован на PHACE-синдром [6]

Table 3

Who should be screened for PHACE syndrome [6]

№	Критерии Criteria
1	Дети с сегментарной ИГ головы Segmental infantile hemangioma of the head
2	Дети с ИГ (меньшего размера или с типичной морфологией и локализацией) и характерными большими критериями (например, срединные вентральные дефекты, коарктация аорты и т. д.) Infants with infantile hemangioma (smaller or lacking typical morphology or distribution) and characteristic/major anomalies found in PHACE (eg, midline ventral defects, coarctation of the aorta, etc)
3	Дети без ИГ на коже, но имеющие другие характерные аномалии (большие критерии) Infants without cutaneous infantile hemangiomas with other characteristic anomalies found in PHACE (major criteria)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, дети с большой сегментарной ИГ, локализованной на лице, имеют риск развития PHACE-синдрома. Приблизительно 31% детей с ИГ площадью 22 см<sup>2</sup> (5 × 4,5 см), локализованной на лице, имеют доказанный PHACE-синдром [14]. Однако необходимо отметить, что пациенты, имеющие критерии данного синдрома, могут иметь иную локализацию ИГ: волосяная часть головы, шея, верхняя половина грудной клетки, проксимальные отделы верхних конечностей) (таблица 2) [11]. И даже интраорбитальные ИГ, не выходящие за пределы глазницы, могут быть ассоциированы с PHACE-синдромом [22].

Поэтому полное обследование должны проходить все пациенты, имеющие ИГ указанных локализаций, а также дети с большими критериями PHACE-синдрома и с отсутствующей на коже гемангиомой (таблица 3) [6].

Таким образом, диагноз «PHACE-синдром» может быть заподозрен при наличии ИГ с локализацией в области головы/шеи/верхней половины грудной клетки и проксимальных отделов рук и подтвержден инструментальными методами обследования, такими как КТ, МРТ, кардиологические методы исследования. Что же касается ангиографии и биопсии, они не являются рутинными методами исследования.

Пациенты с PHACE-синдромом представляют достаточно гетерогенную группу, что связано прежде всего со степенью вовлечения внутренних органов в патологический процесс, тяжестью (значимостью) представленных мальформаций сосудов ЦНС и сердечно-сосудистой системы в целом. А неврологические и сердечно-сосудистые проявления, которые встречаются при этом синдроме, порой имеют очень тяжелый характер, приводя к серьезным функциональным расстройствам.

Лечение заболевания зависит от объема поражения и имеет мультидисциплинарный подход с разрешением кардиологических и неврологических проблем, а также торможением роста ИГ. Стандартом при ИГ является терапия неселективными  $\beta$ -блокаторами.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Khachatryan L.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

**Nikolaeva D.M.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4367-5975>

**Shcherbakov A.P.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

## Литература

- Kilcline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25 (2): 168–73. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x
- Yılmaz L., Kacelenbogen N. Les anomalies vasculaires cutanées chez l'enfant. *Rev Med Brux* 2015; 36 (4): 348–57.
- Yılmaz L., Dangoisse C., Semaille P. Hémangiome infantile du nourrisson et propranolol: une "révolution" thérapeutique. *Revue de la littérature. Rev Med Brux* 2013; 34 (6): 479–84.
- Hess C.P., Fullerton H.J., Metry D.W., Drolet B.A., Siegel D.H., Augeste K.I., et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1980–6. DOI: 10.3174/ajnr.A2206
- Rotter A., Samorano L.P., Rivitti-Machado M.C., Prado Oliveira Z.N., Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (3): 405–11. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187693
- Garzon M.C., Epstein L.G., Heyer G.L., Frommelt P.C., Orbach D.B., Baylis A.L., et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr* 2016; 178: 24–33.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.07.054
- Raas-Rothschild A., Nir A., Gillis R., Rein A.J. Giant condylar aortic aneurysm with cleft sternum, supraumbilical raphe, and hemangiomas: report and review. *Am J Genet* 2000; 90 (3): 243–5. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000131)90:3<243::aid-ajmg11>3.0.co;2-1
- Pascual-Castroviejo I. Vascular and non-vascular intracranial malformation associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978; 16: 82–4. DOI: 10.1007/BF00395211
- Frieden I.J., Reese V., Cohen D. PHACE syndrome. The association of fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132 (3): 307–11. DOI: 10.1001/archderm.132.3.307
- Metry D.W., Heyer G., Hess C., Garzon M., Haggstrom A., Frommelt P., et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124 (5): 1447–56. DOI: 10.1542/peds.2009-0082
- Nabatian A.S., Milgraum S.S., Hess C.P., Mancini A.J., Krol A., Frieden I.J. PHACE without face? Infantile hemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial hemangiomas and associated structural malformations. *Pediatr Dermatol* 2011; 28 (3): 235–41. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01407.x
- Metry D.W., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: dermatographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (9): 975–86. DOI: 10.1002/ajmg.a.31189
- Haggstrom A.N., Lammer E.J., Schneider R.A., Marcucio R., Frieden I.J. Patterns of Infantile Hemangiomas: New Clues to Hemangioma Pathogenesis and Embryonic Facial Development. *J Pediatr* 2006; 117 (3): 698–703. DOI: 10.1542/peds.2005-1092
- Haggstrom A.N., Garzon M.C., Baselga E., Chamlin S.L., Frieden I.J., Holland K., et al. Risk for PHACE syndrome in infant with large facial hemangioma. *Pediatrics* 2010; 126 (2): e418–26. DOI: 10.1542/peds.2009-3166
- Poetke M., Frommelt T., Berlien H.P. PHACE syndrome: new views on diagnostic criteria. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12 (6): 366. DOI: 10.1055/s-2002-36849
- Metry D., Frieden I.J., Hess C., Siegel D., Maheshwari M., Baselga E., et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013; 30 (1): 71–89. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01879.x
- Bayer M.L., Frommelt P.C., Blei F., Breur J.M., Cordisco M.R., Frieden I.J., et al. Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry). *Am J Cardiol* 2013; 112 (12): 1948–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.025
- Hartemink D.A., Chiu Y.E., Drolet B.A., Kerschner J.E. PHACES syndrome: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73 (2): 181–7. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.10.017
- Martin K.L., Arvedson J.C., Bayer M.L., Drolet B.A., Chun R., Siegel D.H. Risk of dysphagia and speech and language delay in PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol* 2015; 32 (1): 64–9. DOI: 10.1111/pde.12447
- Rudnick E.F., Chen E.Y., Manning S.C., Perkins J.A. PHACE syndrome: otolaryngic considerations in recommendation and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73 (2): 281–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.10.018
- Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138 (12): 1567–76. DOI: 10.1001/archderm.138.12.1567
- Antonov N.K., Spence-Shishido A., Marathe K.S., Tlougan B., Kazim M., Sultan S., et al. Orbital hemangioma with intracranial vascular anomalies and hemangiomas: a new presentation of PHACE Syndrome. *Pediatr Dermatol* 2015; 32 (6): e267–72. DOI: 10.1111/pde.12695