

Алгоритм диагностики и выбор методов лечения различных форм гемангиом печени у детей

А.В. Петрушин¹, А.А. Мыльников^{1, 2}, Р.В. Гарбузов², А.Г. Нарбутов²,
А.Ю. Поляев⁴, Ю.А. Поляев^{2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва.

³ НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация:

Петрушин Антон Владимирович,
врач-хирург, кандидат мед. наук,
руководитель группы рентгеноэн-
доваскулярных методов лечения
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины Националь-
ного научно-практического центра
детской гематологии, онкологии,
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pantonu@gmail.com

Объемное образование печени может быть выявлено у ребенка с первых дней жизни, а иногда и внутриутробно. Очень важно дифференцировать гемангиомы от сосудистых мальформаций, особенно на первом году жизни ребенка. Всего на базах РДКБ и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2004–2016 гг. обследованы и пролечены 90 детей. Основные методы диагностики: МСКТ, МРТ, УЗИ, ангиография. По данным диагностического исследования, монофокальные формы выявлены у 52 (58%) детей, мультифокальные – у 32 (35%), диффузные – у 6 (7%). Методы лечения: медикаментозная терапия, эндоваскулярные и открытые хирургические вмешательства. Выбор метода зависел от типа гемангиомы и возраста пациента. Терапия β-блокаторами была проведена у 61 (67%) ребенка с различными формами гемангиом печени в возрасте от 1 мес. до 1 года 2 мес.; эндоваскулярное лечение – у 38 (42%) пациентов от 3 мес. до 5 лет. Эндоваскулярную окклюзию выполняли с использованием трех основных типов окклюдующих материалов – микросфер, цилиндров и спиралей Гиантурко. Открытое хирургическое вмешательство выполнено у 17 (19%) пациентов: у одного из них выявлена диффузная, у троих – мультифокальная, у 13 – монофокальная форма. В группе медикаментозного лечения начальный ответ на терапию β-блокаторами был получен у всех пациентов. Во второй группе выполняли эндоваскулярную окклюзию гемангиом: сокращение размеров образований с редукцией в них кровотока и постепенным регрессированием отмечено у всех пациентов. На сегодняшний день катамнез составляет 9 лет, рецидивов не выявлено. В группе открытого хирургического вмешательства повторная операция не потребовалась ни в одном случае, рецидивирования патологического процесса не отмечено. Таким образом, у пациентов с гемангиомами печени целесообразен выбор наиболее консервативного и малоинвазивного метода лечения.

Ключевые слова: гемангиома печени, монофокальная форма, мультифокальная форма, диффузная форма, пропранолол, эндоваскулярная окклюзия.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-22-27

Diagnostic procedure and choice of treatment of various forms of liver hemangiomas in children

A.V. Petrushin¹, A.A. Mylnikov^{1, 2}, R.V. Garbuzov², A.G. Narbutov², A.Yu. Polyayev⁴, Yu.A. Polyayev^{2, 3}

¹ National Research Practicle Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation.

² Russian Children's Clinacal Hospital, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow.

³ Research Institute of pediatric surgery of Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow.

⁴ City Clinical Hospital № 4 Moscow City Health Department.

Liver tumor can be identified in the child from the first days of life, and sometimes in the prenatal period. It is very important to differentiate hemangiomas from vascular malformations, especially in the first year of life. Total in Russian Children's Clinacal Hospital and Dmitry Rogachev Federal Research Center of Paediatric Hematology, Oncology and Immunology for the period 2004–2016 were examined and treated 90 children. The main method of diagnosis: MSCT, MRI, Doppler ultrasound, angiography. Focal form revealed in 52 children (58%), multifocal 32 (35%), diffuse 6 patients (7%). Treatment methods include: propranolol therapy, endovascular occlusion and surgery. The choice of method occurred based on the type hemangiomas and age of the patient. Therapy of β-blockers was held 61 (67%) child with various forms of hemangiomas of the liver at the age from 1 month to 1 year 2 months. Endovascular treatment performed 38 patients (42%) between the ages of 3 months to 5 years. Endovascular occlusion is performed using the 3 main types of occlusive materials: beads, cylinders and Gianturko spirals. Surgery performed 17 patients (19%), including 1 patient revealed diffuse, multifocal in 3 and 13 focal form. In the group of drug treatment initial response to therapy of β-blockers was obtained in all patients. In the second group, after performing endovascular occlusion of hemangiomas, the reduction of the size of formations with a reduction of blood flow in them, followed by a gradual devolution of formations was observed in all patients. Today catamnesis is 9 years old, relapse is not revealed. In the group of surgical re-operation was required in any case, the relapse of the pathological process is also not observed. Thus, in patients with hepatic hemangiomas expedient selection of the most conservative and minimally invasive treatment.

Key words: hepatic hemangioma, focal form, multifocal form, diffuse form, propranolol, endovascular occlusion.

Correspondence:

Anton V. Petrushin, MD, Head of the
Department of Interventional Radiology,
National Research Practicle Center
of Pediatric Hematology,
Oncology, and Immunology named
after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: pantonu@gmail.com

Объемное образование печени может быть выявлено у ребенка в первые дни жизни. Известно большое количество нозологических форм, составляющих данную группу заболеваний: злокачественные (гепатобластома, рабдоидная опухоль) и доброкачественные (гемангиома, аденома, мезенхимальная гамартома) образования, мальформации и опухолеподобные заболевания (фолликулярно-нодулярная гиперплазия). Необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику среди патологии данной группы. Кроме того, гемангиомы у детей и взрослых представляют собой различные нозологии. В детском возрасте существуют несколько видов гемангиом, которые также требуют дифференциальной диагностики. Они различаются по этиологии, клиническому течению, имеют уникальное строение, а следовательно, лечебный подход к ним должен быть разным. Очень важен дифференциальный диагноз гемангиом от сосудистых мальформаций, особенно на первом году жизни ребенка.

В последние годы появились новые возможности в лечении гемангиом. Это связано с развитием и внедрением в клиническую практику малоинвазивных методов лечения, открытиями в области медикаментозного лечения инфантильных гемангиом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на двух клинических базах: Российской детской клинической больницы (РДКБ) и Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Всего обследованы и пролечены 90 детей с гемангиомами печени: 39 – в РДКБ (с 2004 по 2015 год) и 51 – в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (с 2012 по 2016 год).

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало: физикальные методы (сбор анамнеза, жалоб, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторные методы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, определение уровня онкомаркеров: АФП, NSE, Бета-ХГЧ, ферритин сыворотки), инструментальные методы (МСКТ с внутривенным контрастированием (рис. 1), УЗИ с дуплексным сканированием (ДС) (рис. 2), МРТ с примовистом (рис. 3), ангиографию (рис. 4), биопсию.

По данным диагностического исследования, монофокальные формы гемангиомы печени выявлены у 52 (58%) детей, мультифокальные – у 32 (35%), диффузные – у 6 (7%).

Методами лечения были медикаментозная терапия, эндоваскулярные и открытые хирургические вме-

Рисунок 1

МСКТ гемангиомы печени, монофокальная форма, артериальная фаза

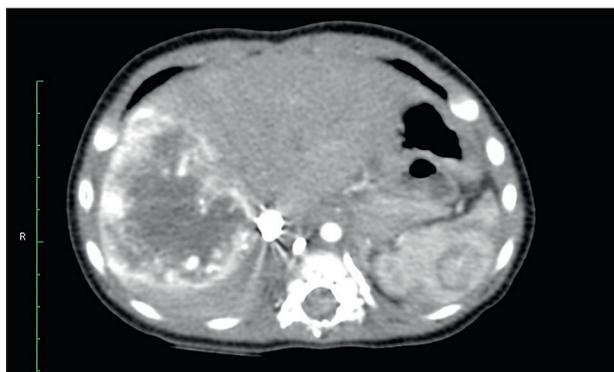


Рисунок 2

УЗИ с дуплексным сканированием гемангиомы печени, мультифокальная форма

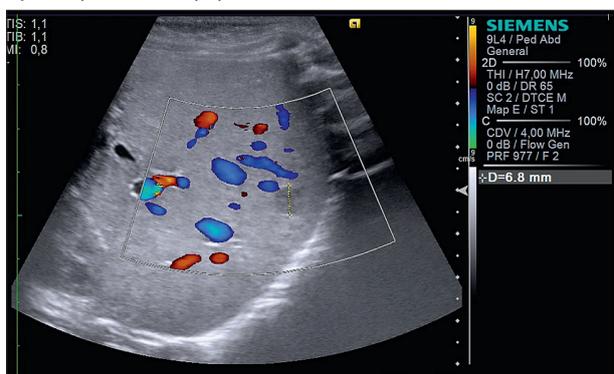


Рисунок 3

МРТ с примовистом гемангиомы печени, монофокальная форма, режим T1

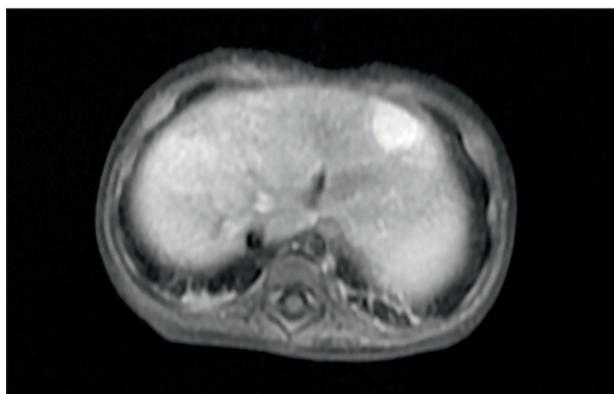
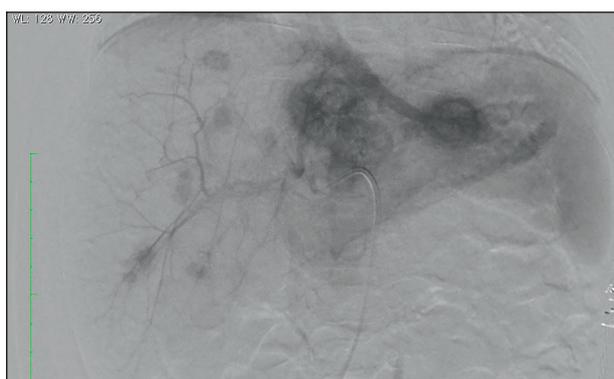


Рисунок 4

Ангиография гемангиомы печени, мультифокальная форма, капиллярная фаза



шатательства. Выбор метода зависел от типа гемангиомы и возраста пациента. Медикаментозное лечение применяли у пациентов после 2010 года.

Терапию β -блокаторами провели 61 ребенку в возрасте от 1 мес. до 1 года 2 мес. с различными формами гемангиом печени. У 22 из них была отмечена мультифокальная, у 34 – монофокальная и у 5 – диффузная форма гемангиомы.

Терапия инфантильных гемангиом β -блокаторами была начата в РДКБ в 2010 году, в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – в 2013-м. Данный вид лечения является *off-label* терапией, поскольку препарат пропранолол – неселективный β -блокатор, он применяется для лечения пациентов с кардиопатологией, в инструкции к нему отсутствуют показания к применению при гемангиомах. Эффект пропранолола в лечении гемангиом открыт сравнительно недавно – в 2008 году. Мы получили разрешение этического комитета на применение β -блокаторов в лечении инфантильных гемангиом, изучили международный опыт, в частности, протоколы лечения гемангиом, принятые в ФРГ и во Франции.

Исходно всем пациентам, которым планировалось лечение пропранололом, выполняли ЭКГ, Эхо-КГ, проводили консультацию кардиолога. При отсутствии противопоказаний к назначению β -блокаторов ребенка взвешивали для расчета дозировки препарата. Начальную дозировку определяли из расчета 1 мг/кг/сут. Далее, при отсутствии значимого клинического эффекта при контрольном УЗ+ДС печени, дозу увеличивали до 2 мг/кг/сут. Учитывая фармакодинамику препарата, его прием должен осуществляться с минимальным интервалом 8 часов, поэтому пропранолол давали детям в 2–3 приема.

Рисунок 5

Ангиография: гемангиома печени, монофокальная форма, состояние до эндоваскулярной окклюзии



В комплекс контрольных исследований входила ежемесячная ЭКГ; УЗИ-контроль выполняли на 7-е сутки от начала приема препарата, затем через 1 месяц, далее ежемесячно.

Эндоваскулярное лечение провели 38 (42%) пациентам в возрасте от 3 мес. до 5 лет: у 15 из них отмечена мультифокальная, а у 22 – монофокальная форма, у одного ребенка – диффузная форма гемангиомы.

Показаниями к выполнению эндоваскулярной окклюзии считалось наличие гемангиом с выраженным артериовенозным шунтированием, вызывающим перегрузку правых отделов сердца, а также наличие гемангиом больших размеров с активным кровоснабжением у пациентов старше 1-го года.

Эндоваскулярную окклюзию выполняли с использованием трех основных типов окклюдизирующих материалов: микросфер, цилиндров и спиралей Гиантурко. «Золотой стандарт» – дистальная эмболизация микросферами (рис. 5, 6). Однако для проведения дистальной эмболизации очень важна суперселективная постановка катетера в афферентные сосуды образования, исключающая нецелевую эмболизацию.

Открытое хирургическое вмешательство выполнили 17 (19%) пациентам: у одного из них была выявлена диффузная, у троих – мультифокальная и у 13 – монофокальная форма гемангиомы печени. У семи детей выполнена гемигепатэктомия, у четырех – атипичная резекция печени, у пяти пациентов – биопсия (у четырех – *core*-биопсия, у одного – открытая биопсия). У пациента с диффузной формой гемангиомы печени провели открытую биопсию опухолевых узлов. Показания к тому или иному виду хирургического вмешательства определяли исходя из объема поражения паренхимы печени.

Рисунок 6

Ангиография: гемангиома печени, монофокальная форма, состояние после эндоваскулярной окклюзии



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе медикаментозного лечения начальный ответ на терапию β-блокаторами получен у всех пациентов. Впоследствии двоим детям с диффузными гемангиомами печени к терапии β-блокаторами была добавлена гормонотерапия: у одного пациента получен хороший ответ, у другого отмечено прогрессирование гемангиомы с развитием компартмент-синдрома, гипотиреоза и сердечной недостаточности. Ребенок погиб. У остальных пациентов произошла постепенная регрессия образований. Длительность терапии – от 5 мес. до 1 года 8 мес. На сегодняшний день максимальный катамнез в данной группе составляет 5 лет, рецидива заболевания не отмечено.

Во второй группе после выполнения эндоваскулярной окклюзии гемангиом ни одному ребенку не потребовалось нахождение в отделении реанимации. Послеоперационные жалобы зависели от объема выполненной эмболизации и локализации гемангиом. При массивной эмболизации крупных объемных образований либо при их субкапсулярной локализации отмечены жалобы на болевой синдром в правом подреберье, тошноту, рвоту, лихорадку в течение 2–3 суток. Результаты лечения оценивали с помощью УЗИ на 3-и, 7-е, 30-е сутки; дальнейший контроль – один раз в 3 месяца. Сокращение размеров образований с редукцией в них кровотока и последующим постепенным регрессированием образования отмечено у всех пациентов. На сегодняшний день катамнез составляет 9 лет, рецидивов не выявлено.

В группе открытого хирургического вмешательства в послеоперационном периоде всем детям требовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии на срок от 2 до 7 суток. У двоих детей отмечено обильное геморрагическое отделяемое по дренажу, связанное с развитием кровотечения из послеоперационной раны печени. Во всех случаях удалось купировать кровотечение путем проведения консервативной гемостатической терапии. У всех пациентов этой группы в послеоперационном периоде отмечены жалобы на боли, тошноту, слабость и лихорадку. Выраженность болевого синдрома, его продолжительность, необходимость проведения обезболивающей терапии были значительно выше в группе хирургического лечения. Восстановительный период и сроки госпитализации также оказались существенно выше. Однако повторное хирургическое вмешательство не потребовалось ни в одном случае, рецидивирования патологического процесса также не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные формы гемангиом печени у детей первого года жизни – монофокальные и мультифокальные. Диффузная форма гемангиомы – это частный случай мультифокальной. Замечено, что монофокальная форма является висцеральным аналогом врожденной гемангиомы (*congenital haemangioma*), она Glut-1-негативна и при небольших размерах способна к спонтанной регрессии (мы наблюдали троих детей с таким исходом заболевания). Мультифокальная гемангиома (и диффузная) – это висцеральный аналог инфантильной гемангиомы, она зачастую сочетается с гемангиомами других локализаций. Эта опухоль Glut-1-позитивная, отлично поддается лечению β-блокаторами. Частота встречаемости гемангиом у новорожденных детей составляет порядка 2% [1], однако уже к 1 году достигает 12% [2]. Отмечена частая встречаемость гемангиом (22,9%) у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 г. Около 90% инфантильных гемангиоэнדותелиом диагностируются в первые 6 месяцев жизни, 1/3 из них – в первый месяц [3, 4]. Данная патология чаще встречается у девочек.

В большинстве случаев гемангиомы печени развиваются как бессимптомное объемное образование брюшной полости, однако возможно развитие жизнеугрожающих осложнений [3]. Несмотря на то, что биологическое поведение опухоли доброкачественное, возможны серьезные осложнения в виде развития печеночной недостаточности, разрывов, кровотечений образований, сдавления соседних анатомических структур [5, 6]. Гемангиомы, поражающие другие органы – кожу, трахею, надпочечники, твердую мозговую оболочку, по данным литературы, встречаются у 68% пациентов с множественными гемангиомами печени, однако крупные исследования указывают меньшую цифру – 10–15% [3]. Необходим скрининг на наличие гемангиом в печени при множественных гемангиомах кожных покровов. Строгих данных о соотношении количества кожных гемангиом с наличием гемангиомы печени нет. *Hudges* с соавт. сообщают, что, по данным УЗИ, у 45% детей с милиарными гемангиомами и у 12% пациентов с 3–5 кожными поражениями имелись гемангиомы печени.

С момента описания в 1816 году *Dupuytren* и *Gruveilhier* гемангиомы печени было предложено множество классификаций. Наиболее важна для понимания и дифференцирования сосудистой патологии, в том числе печени, обновленная классификация Всемирного общества сосудистых аномалий (ISSVA), максимально полно отражающая весь спектр сосудистых аномалий.

В связи с большой неоднородностью гемангиом печени у детей, различающихся по внешнему виду, клиническим проявлениям, ответу на разные виды лечения, *Кристисон–Лагай* и соавт. в 2007 году предложили деление гемангиом печени на очаговые (фокальные, монофокальные), мультифокальные и диффузные [7].

Монофокальные гемангиомы представляют собой единичные узлы, чаще крупные, с неоднородной эхогенностью; они могут иметь бессосудистый центр, кальцинаты. Такие образования можно обнаружить во время дородовой УЗИ-диагностики. Иммуногистохимически эти образования во многих случаях оказываются *Glut-1*-отрицательными и являются аналогом врожденных гемангиом (RICH, PICH или NICH). Часть из них склонна к регрессу на первом году жизни. Однако, по данным литературы, не все фокальные гемангиомы имеют подобную гистопатологическую картину, существуют *Glut-1*-положительные образования, относящиеся к истинным инфантильным гемангиомам [8–10].

Мультифокальная гемангиома печени представлена несколькими округлыми узлами с равномерным контрастированием и гиподенсивной эхоструктурой. Часть авторов считает данный тип поражения полным аналогом инфантильной гемангиомы [9]. Эти образования *Glut-1*-положительны [10], чаще встречаются при множественных гемангиомах кожных покровов. Клинические проявления обычно скудные.

Наиболее опасен диффузный тип гемангиомы печени – эта форма также истинная *Glut-1*-положительная гемангиома. При данном типе поражения в печени обнаруживают множественные мелкие округлые образования, постепенно замещающие паренхиму. Гепатомегалия прогрессивно нарастает, вызывая абдоминальный компартмент-синдром. Возникает компрессия магистральных сосудов брюшной полости. Возможно развитие дыхательной недостаточности. У пациентов с диффузными гемангиомами печени развивается выраженный гипотиреоз. Причина данного явления состоит в том, что клетки инфантильной гемангиомы экспрессируют фермент йодтирониндейодиназа 3-го типа, приводящий к инактивации активных гормонов щитовидной железы [11, 12]. В связи с этим у пациентов с диффузной формой гемангиомы печени прогрессирует вторичный гипотиреоз с развитием опасных для жизни осложнений. Для этих пациентов чрезвычайно важно раннее начало заместительной терапии тиреотропным гормоном, при этом требуются очень высокие его дозировки. По мере регресса гемангиом потребление гормона уменьшается, дозировку препарата корректируют вплоть до полной отмены [9, 11, 13].

Мы наблюдали шесть пациентов с диффузной формой инфантильной гемангиомы печени. Наши

данные подтверждают, что эта форма наиболее агрессивная и жизнеугрожающая. Среди пациентов данной группы у пяти была начата терапия β -блокаторами, однако в одном случае начало терапии было поздним – пациент погиб от прогрессирования заболевания. Один ребенок погиб после проведения открытой биопсии печени, терапия не была начата.

Имеется большое количество публикаций о преимуществах и недостатках методов диагностики объемных образований печени. Однако в большинстве случаев «золотым стандартом» в диагностике объемных образований печени является МРТ либо МСКТ с внутривенным контрастным усилением, поскольку эти методы менее инвазивны и позволяют исключить ангиографическое исследование, а также биопсию у целой группы пациентов, не требующих эндоваскулярной окклюзии образования [9, 14–16]. Показаниями к проведению ангиографического обследования следует считать наличие крупного гиперваскулярного образования печени, которое требует эндоваскулярного лечения, признаки сосудистой мальформации, по данным УЗДГ или МСКТ, невозможность выполнения МСКТ или МРТ либо экстренные ситуации, возникающие при разрыве образований с развитием кровотечений. В нашей клинике мы использовали УЗИ+ДС, КТ с контрастированием и ангиографию. При возникновении сомнений в окончательном диагнозе – в исключительных случаях – выполняли открытую биопсию печени.

В мировой практике подходы к лечению данной патологии минимально инвазивны и максимально консервативны. Сегодня в терапии инфантильных гемангиом на смену глюкокортикостероидам приходят β -блокаторы. Данное лечение основано на исследованиях, проведенных в мире в последние годы, в том числе в нашей клинике. Они показали высокую эффективность пропранолола в лечении инфантильных гемангиом [12, 14, 17–19]. Эффекты пропранолола были открыты в клинике города Бордо в 2008 году, после этого препарат начали широко исследовать и применять для лечения инфантильных гемангиом во всем мире [12, 14, 17].

Эффекты пропранолола зависят от длительности применения. В первые дни после назначения препарата в образовании происходит ангиоспазм. В течение первых недель возникает блокирование патологического ангиогенеза. Через несколько месяцев после назначения происходит апоптоз клеток гемангиомы и быстрый ее регресс [20].

Заключение

По данным проведенного анализа, все применяемые методы позволили добиться хорошего эффекта в лечении гемангиом печени. Они отличаются разной инвазивностью, что, естественно, сказывается

на течении послеоперационного периода. Наиболее благоприятно проходило лечение у пациентов, получавших медикаментозное лечение. В данной группе отсутствовали серьезные осложнения, сокращалось время госпитализации.

Выводы

У пациентов с гемангиомами печени целесообразен выбор наиболее консервативного и малоинвазивного метода лечения. Для достижения оптимального результата в лечении гемангиом печени необходим дифференцированный подход с учетом формы поражения (монофокальная, мультифокальная, диффузная), а также возраста пациента.

Проведение тщательной дифференциальной диагностики на основе методов современной лучевой

диагностики позволяет избежать дальнейших ошибок в выборе метода лечения.

Медикаментозная терапия β -блокаторами – эффективный и безопасный метод лечения детей с инфантильными гемангиомами печени. У пациентов с выраженным внутрипеченочным артериовенозным шунтированием, а также у детей старше 1 года с гемангиомами больших размеров эффективно применение эндоваскулярной окклюзии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.В. Петрушин <http://orcid.org/0000-0002-6716-7564>

Литература

- 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;1:25–33.
- Поляев Ю.А., Постников С.С., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г. Место пропранолола в лечении инфантильных гемангиом. *Детская больница*. 2012;4:46–48.
- Boon L.M., Burrows P.E., Paltiel H.J., Lund D.P., Ezekowitz R.A., Folkman J. et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr*. 1996;129(3):346–354.
- Bosemani T., Puttgen K.B., Huisman T.A., 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;171(7):1023–1028.
- Burrows P.E., Dubois J., Kassarijian A. Pediatric hepatic vascular anomalies. *Pediatr Radiol*. 2001;31(8):533–545.
- Cavalli R., Novotna V., Buffon R.B., Gelmetti C. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(5):525–530.
- Chen H., Lin X., Jin Y., Fan X., Li W., Ma G. et al. Deep infantile hemangiomas and early venous malformations: Differential diagnosis by 3D CT angiography. *Ann Plast Surg*. 2010;64(6):755–758.
- Burrows P.E., Dubois J., Kassarijian A. Pediatric hepatic vascular anomalies. *Pediatr Radiol*. 2001;31(8):533–545.
- Dubois J., Garel L., Grignon A., David M., Laberge L., Filiatrault D. et al. Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children. *Acad Radiol*. 1998;5(5):390–400.
- McLean R.H., Moller J.H., Warwick W.J., Satran L., Lucas R.V. Jr. Multinodular hemangiomatosis of the liver in infancy. *Pediatrics*. 1972;49:563–573.
- Erbay A., Sarialioglu F., Malbora B., Yildirim S.V., Varan B., Tarcan A. et al. Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birthweight infants. *Turk J Pediatr*. 2010;52(5):450–456.
- Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr*. 1955;44(4):370–379.
- Ishak K.G., Goodman Z.D., Stocker J.T. 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.
- Kassarjian A., Zurakowski D., Dubois J., Paltiel H.J., Fishman S.J., Burrows P.E. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):785–795.
- Mason K.P., Koka B.V., Eldredge E.A., Fishman S.J., Burrows P.E. Perioperative considerations in a hypothyroid infant with hepatic haemangioma. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(2):228–232.
- Zhang Z., Chen H.J., Yang W.J., Bu H., Wei B., Long X.Y. et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma in a Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4549–4557.
- Mhanna A., Franklin W.H., Mancini A.J. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol – a case series. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(1):39–45.
- Mo J.Q., Dimashkieh H.H., Bove K.E. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol*. 2004;35(2):200–209.
- Pratt G.A. Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1953;67(3):302–305.
- Yeh I., Bruckne A.L., Sanchez R., Jeng M.R., Newell B.D., Frieden I.J. Diffuse infantile hepatic hemangiomas: a report of four cases successfully managed with medical therapy. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):267–275.