

**А. С. Кузик**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ефективність лікування гемангіом у дітей раннього віку неселективними β -блокаторами (пропранололом)

Вступ. Гемангіоми – це судинно-похідні зміни, які трапляються у дітей, починаючи з наймолодшого віку. Згідно з сучасною класифікацією, вони є різновидом судинних пухлин [9]. Їх частота становить від 1,0–2,6 % у доношених новонароджених до 23,0 % – у недоношених. Зазвичай вони невидимі на час народження дитини, а з'являються впродовж перших тижнів життя (70,0 % усіх гемангіом). З-поміж перших симптомів називають плоску рожеву пляму, оточену телеангіектазіями. У 10,0 % випадків зріла гемангіома виявляється вже під час народження. В одних випадках це незначні косметичні дефекти, які підлягають спонтанній інволюції, в інших – гемангіоми спричинюють (із огляду на розміри, локалізацію та клінічний перебіг) функціональні розлади або навіть становлять безпосередню загрозу життю. Такі судинно-похідні зміни можуть також бути складовою багатьох синдромів [1, 10, 13]. Гемангіоми з'являються у 3–5 разів частіше у дівчаток, ніж у хлопчиків, а також частіше у дітей білої раси [8].

У 60,0 % пацієнтів гемангіоми розташовані в ділянках голови та шиї, у 25,0 % – тулуба, у 15,0 % – кінцівок. У 80,0 % випадків фіксують поодинокі гемангіоми, у решти 20,0 % – множинний тип [3, 8].

Передбачувані морфологічні зміни, детермінованість життєвого циклу гемангіом виявляють у трьох послідовних фазах: проліферації, інволюції та регресії (атрофії), кожна з яких відрізняється своїми клінічними ознаками [2, 4]. Фаза проліферації, що триває від народження до 6–12 місяців життя, вирізняється швидким і бурхливим ростом (рис. 1, а–г). Приблизно у 70,0 % дітей гемангіоми зникають до сьомого року життя, а у 30,0 % цей процес може тривати до юнацького віку. У половини дітей гемангіоми щезають, майже не залишаючи сліду. У інших дітей на місці гемангіоми виявляють зміну кольору, надмір шкіри зі зміненою властивістю (стоншення чи погрубіння рубця).



Рис. 1а



Рис. 1б



Рис. 1б



Рис. 2б



Рис. 2в



Рис. 1в



Рис. 2г



Рис. 2а



Рис. 2г

Вибір лікувальної тактики залишається суперечливим. Усі методи лікування гемангіом поділяються на засоби локального впливу (хірургічне лікування, лазерна абляція, селективна ендovasкулярна емболізація) та системного лікування (кортикостероїди, інтерферон α_{2a} , цитостатики, прокоагулянти) з можливою їх комбінацією. Проте ці методи не є універсальними та не завжди можуть усунути загрозу життю або інвалідизацію. У 2008 р. опубліковано перші результати щодо застосування пропранололу в лікуванні гемангіом у дітей раннього віку, що стало початком революційних змін у поглядах на тактику лікування однієї з найпоширеніших патологій дитячого віку [6, 7, 11, 12, 14].

Мета дослідження. З'ясувати ефективність консервативного лікування неселективним β -блокатором (пропранололом) гемангіом у дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження. На клінічних базах кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з 2010 р. по грудень 2014 р. лікування пропранололом застосовано у 43 пацієнтів (29 дівчаток, 14 хлопчиків) із гемангіомами різного розміру, кількості та локалізації віком від 2 до 11 місяців (40 дітей) та 17–19 місяців (3 дитини) на початку лікування. У більшості пацієнтів це були гемангіоми голови та шиї (28 дітей, 65,1 %) (рис. 2,а, б), у семи пацієнтів – гемангіоми різних ділянок тулуба та промежини (16,3 %) (рис. 2,в), у чотирьох пацієнтів – кінцівок (9,3 %) (рис. 2,г). У двох дітей (4,7 %) лікували гемангіоми, ускладнені виразкуванням і кровотечею (рис. 2,г). У однієї дитини (2,3 %) застосовували пропранолол після неефективної гормонотерапії. У чотирьох дітей (9,3 %) виявлено множинні гемангіоми (> 3).

Процедура відбору дітей для системного лікування пропранололом передбачає два етапи: хірургічний та кардіологічний (педіатричний). Хірургічний етап має на меті власне справдження діагнозу та аналіз таких симптомів, як локалізація, розмір, швидкість росту, інколи короткотривале спостереження для окреслення динаміки росту пухлини. Пацієнти, які потребують системного лікування пропранололом, підлягають 4–5-денній шпиталізації, під час якої проводять повне обстеження (кардіологічний етап): за-



Рис. 3б. Через 1 місяць лікування.



Рис. 4а. До лікування.



Рис. 3а. До лікування.



Рис. 4б. 9 місяців приймання.



Рис. 4в. Після закінчення курсу лікування.



Рис. 5а.



Рис. 5б.



Рис. 6а. До початку лікування пропранололом.



Рис. 6б. Місяць після початку лікування.

гальноклінічні дослідження, рівень глікемії, вимірювання пульсу, артеріального тиску (АТ), запис електрокардіограми, ехокардіографія з остаточним висновком кардіолога. Після обстеження розпочинали вводити препарат від 50,0 % рекомендованої дози та впродовж наступних двох діб збільшували до повної дози. Впродовж усього часу моніторили загальний стан дитини, вимірювали пульс і АТ, а також рівень глікемії. Під час виписування пацієнт отримував рекомендації щодо вимірювання пульсу та рівня глікемії в амбулаторних умовах. Рекомендовано добову дозу 1–4 мг/кг маси тіла, поділену на три прийоми, із тенденцією до утримання в межах 2,0–3,0 мг/кг/добу. Лікування завершували після отримання задовільної клінічної відповіді та після закінчення фази проліферації. На всіх етапах лікування обов'язкове фотографічне документування гемангіоми.

Результати дослідження та їх обговорення. У 41 пацієнта (95,3 %) зафіксовано загальмування росту пухлини, зменшення її в розмірах аж до практичного зникнення (рис. 3–5). У переважній більшості пацієнтів уже з перших днів лікування спостерігали позитивну реакцію гемангіоми у вигляді зміни кольору (збліднення), зменшення її розміру та напруження. Така тенденція утримувалась і надалі з найвищою інтенсивністю в перші місяці лікування. Лікування повні-

стю завершено у 33 пацієнтів (76,7 %), тривалість лікування 2–14 місяців.

У трьох пацієнтів лікування пропранололом розпочато, коли їм виповнився рік. У цій віковій групі позитивні результати виявлялись значно повільніше, проте клінічно також були задовільні. Якщо лікування пропранололом застосовували після неефективної гормонотерапії, пухлина зменшувалася вже на першому місяці лікування (рис. 6). У трьох випадках відміна препарату після 3–5 місяців лікування призвела до рецидиву. Після одно-, двомісячної перерви в лікуванні відновлено введення пропранололу і знову отримано позитивну відповідь. У двох малюків батьки помічали короткотривале погіршення апетиту, у одного – короткочасне порушення сну (3 дні). Проте немає конкретних даних, що ці симптоми спричинені прийманням пропранололу.

Не виявлено жодних порушень функцій серцево-судинної системи чи показників глікемії. У жодного пацієнта побічні дії не були причиною відміни лікування.

Неухильний процес інволюції гемангіоми, що виникає із запрограмованого відмирання (апоптозу) клітин, спричинився до обрання вичікувальної тактики щодо таких судинних пухлин. Цю тактику, яку в англійських джерелах часто називають «поміркованим нехтуванням» (benign neglect), надмірно застосовують також стосовно тих 15,0–20,0 % пацієнтів з гемангіомами, які повинні підлягати активному лікуванню. Це неодноразово призводило до утворення

видимих деформацій, які вимагають коригувальних операцій, а у крайніх випадках – до втрати зору, дефекту вимови або інших важких ускладнень. Однією з причин вироблення такого пасивного підходу була відсутність «лагідних» форм лікування. Страх перед хірургічним лікуванням, як і перед можливими ускладненнями всіх доступних форм системного лікування, створили для цього достатнє підґрунтя [5].

Поява нового засобу системного лікування гемангіом пропранололом, з усією його доступністю та великим obserвованим спектром безпеки, дає змогу сподіватися на зміну тактики із вичікувальної на більш активну, особливо щодо пухлин у початковій фазі проліферації. Такий метод лікування стає реальною формою «профілактики», що запобігає прогресуванню гемангіоми, а отже, й розвитку потенційних негативних наслідків.

Висновки. Наявність гемангіоми у дітей раннього дитячого віку у фазі проліферації, особливо ускладненої, яка призводить до порушення життєвих функцій або до стійких розладів та значних косметичних негативних наслідків, є показанням для проведення системного лікування. Рання оцінка ефективності лікування неселективним β -блокатором пропранололом свідчить про його високу результативність із одночасною доброю толерантністю. Якнайшвидший початок лікування пропранололом дає змогу запобігати розвитку розладів функцій або значних косметичних дефектів.

Список літератури

1. Дементьева Н. А. Гемангиоми у дітей: пропозиції щодо медичної стратегії / Н. А. Дементьева, В. А. Дігтяр // Хірургія дитячого віку. – 2014. – № 1–2. – С. 85–93.
2. Enjolras O. Vascular tumors and vascular malformations: new issues / O. Enjolras, J. B. Mulliken // Adv. Dermatol. – 1997. – Vol. 13. – P. 375–423.
3. Frieden I. J. Infantile Hemangioma Research: Looking Backward and Forward / I. J. Frieden // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131. – P. 2345–2348.
4. Frischer J. Biomolecular markers and involution of hemangiomas / J. Frischer, J. Huang, A. Serur [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39. – P. 400–404.
5. Gangopadhyay A. N. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review / A. N. Gangopadhyay, C. K. Sinha, D. K. Gupta [et al.] // Int. Surg. – 1997. – Vol. 82. – P. 49–51.
6. Holmes W. J. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas / W. J. Holmes, A. Mishra, C. Gorst [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2010. – Vol. 125. – P. 420–421.
7. Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe hemangiomas of infancy / C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hubiche [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2649–2651.
8. Marler J. J. Vascular anomalies: classification, diagnosis and natural history / J. J. Marler, J. B. Mulliken // Facial Plast. Surg. Clin. North. Amer. – 2001. – Vol. 9. – P. 495–504.
9. Mulliken J. B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J. B. Mulliken, J. Glowacki // Plastic Reconstr. Surg. – 1982. – Vol. 69. – P. 412–422.
10. Propranolol in the management of infantile hemangiomas: clinical response and predictors / A. Balma-Mena, A. Chakkittakandiyil, M. Weinstein [et al.] // J. Cutan. Med. Surg. – 2012. – Vol. 16, N 3. – P. 169–173.
11. Sans V. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report / V. Sans, E. D. de la Roque, J. Berge [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 423–431.
12. Starkey E. Propranolol for infantile haemangiomas: a review / E. Starkey, H. Shahidullah // Arch. Dis. Child. – 2011. – Vol. 96. – P. 890–893.
13. Wyrzykowski D. Guzy naczyniowe i wrodzone malformacje naczyniowe / D. Wyrzykowski, M. Bukowski, J. Jaśkiewicz // Cancer Surg. – 2005. – Vol. 1. – P. 1–25.
14. Zimmerman A. P. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature / A. P. Zimmerman, S. Wiegand, J. A. Werner [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74. – P. 338–342.

Стаття надійшла до редакції журналу 2 грудня 2014 р.

Ефективність лікування гемангіом у дітей раннього віку неселективними β -блокаторами (пропранололом)

А. С. Кузик

Гемангіоми – пухлиноподібні судинно-похідні зміни, які трапляються у дітей, починаючи з раннього віку. Можуть виявлятися як незначні косметичні дефекти, що підлягають спонтанній інволюції, або спричинювати функціональні розлади чи безпосередньо загрожувати життю. Випадкове відкриття позитивного ефекту в консервативному лікуванні гемангіом пропранололом дало надію на результативне консервативне лікування уже на початковій стадії.

У проспективному дослідженні проаналізовано ефективність лікування гемангіом у 43 дітей віком 2–19 місяців. У 28 пацієнтів це були поодинокі гемангіоми в ділянці голови та шиї. Лікування тривало від 2 до 14 місяців і повністю завершено у 33 пацієнтів. У переважної більшості пацієнтів (41 дитина) отримано позитивну клінічну відповідь: припинення росту пухлини зі зменшенням її у розмірах аж до повного зникнення за відсутності достовірних ускладнень. Такі результати свідчать про високу ефективність лікування одночасно з доброю його толерантністю, високою доступністю та низьким ризиком розвитку ускладнень.

Ключові слова: гемангіоми, діти, пропранолол, лікування.

The Efficacy of Treatment of Hemangiomas in Infants with Nonselective β -Blockers (Propranolol)

A. Kuzyk

Hemangiomas – are tumorlike vessel changes that occur in children starting from an early age and can appear as minor cosmetic defects that sometimes spontaneously decrease, or can cause serious functional disorders or even be a threat to life. As of today the choice of treatment strategy remains controversial. Accidental discovery of positive treatment effect in the conservative treatment of hemangiomas by propranolol gave hope for effective conservative treatment already at an early stage.

In this prospective study we have analyzed the effectiveness of treatment of hemangiomas in 43 children at the age 2–19 months. 28 patients had isolated hemangiomas of the head and neck area. Treatment lasted from 2 to 14 months and is completed in 33 patients. The vast majority of patients (41 children) received a positive clinical response: tumor growth stopped, followed by a decrease of it size up to extinction of the tumor with the absence of significant complications. These results indicate the high efficiency of treatment together with its good tolerance, high availability and low risk of complications.

Keywords: hemangiomas, children, propranolol, treatment.