

УДК 616-006.311.03-053.2-085.225

*О.М. Горбатюк, О.Б. Герман, Т.В. Мартинюк*

## Роль неселективного $\beta$ -блокатора у лікуванні дітей із проблемними гемангіомами складної анатомічної локалізації

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна  
Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.2(82):106-110; doi 10.15574/SP.2017.82.106

**Мета:** на власному досвіді оцінити результати застосування  $\beta$ -блокатора пропранололу у лікуванні проблемних гемангіом у дітей.

**Пацієнти і методи.** У дослідження було включено 14 дітей з проблемними гемангіомами різної локалізації. Комплексне обстеження включало повне клініко-лабораторне дослідження та кардіологічне обстеження з консультацією кардіолога і щоденним моніторингом загального стану дитини і серцево-судинної системи протягом трьох днів. Загальний вигляд гемангіоми і її розміри оцінювались візуально і шляхом фотографування, а також при УЗД, до застосування пропранололу і через 1, 3, 6 місяців лікування. Першою лінією лікування була системна терапія  $\beta$ -блокатором пропранололом. 1 дитини була виключена із дослідження через виявлення протипоказань до призначення  $\beta$ -блокатора.

**Результати.** Середня тривалість лікування становила 6–8 місяців. Перші ознаки регресу гемангіоми були відмічені вже через місяць після лікування пропранололом. У 100% пацієнтів через 3–4 місяці спостерігалася зупинка проліферації гемангіоми. Повний регрес відбувся у 9 (69,2%) дітей. У 4 дітей системна терапія пропранололом була першим етапом комбінованого лікування. У 3 пацієнтів надалі було застосоване лазерне опромінення для видалення залишкових телеангіоектазій і поверхневого компоненту гемангіоми, в однієї дитини застосовано хірургічний метод видалення глибокого компоненту гемангіоми.

**Висновки.** У випадках складних анатомічних локалізацій і неможливості радикального видалення гемангіоми як перша лінія лікування застосовується системна терапія  $\beta$ -блокаторами. Пропранолол у терапевтичній дозі 2 мг/кг маси тіла на добу є безпечним при лікуванні гемангіом і викликає повний регрес гемангіом у 69,2% пацієнтів за відсутності побічних проявів і ускладнень. Метод консервативного лікування гемангіом пропранололом може застосовуватись як один з етапів комбінованого лікування з наступним видаленням залишків глибокого компоненту пухлини хірургічним методом, а поверхневих залишків у вигляді телеангіоектазій та капілярного поверхневого компоненту — шляхом проведення сеансів селективного фототермолізу із застосування лазерного опромінення.

**Ключові слова:** гемангіома, діти,  $\beta$ -блокатор пропранолол.

### The role of nonselective $\beta$ -blocker in the treatment of children with problematic haemangioma of complicated anatomical localization

*O.M. Gorbatyuk, O.B. German, T.V. Martinyuk*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Volyn Regional Clinical Territorial Medical Association, Ukraine

**Objective:** to estimate the own experience of using  $\beta$ -blocker propranolol in the treatment of problematic haemangioma in children.

**Material and methods.** The study included 14 children with problematic haemangioma of various localization. The comprehensive investigation comprised common clinical and laboratory examination with consultation by a cardiologist and daily monitoring of the child's general medical condition and the cardiovascular system during three days. The general view of haemangioma and its dimensions were assessed visually and by photo fixation, and using ultrasound as well, before the administration of propranolol and after the first, third and sixth months of treatment. The first line of treatment was systemic therapy of  $\beta$ -blocker propranolol. One child was excluded from the study due to contraindications to the administration of  $\beta$ -blocker.

**Results.** The average duration of treatment was 6.8 months. The first signs of haemangioma regression were observed within a month after propranolol treatment. In 100 % of patients after 3–4 months of the treatment, the arrest of haemangioma proliferation was revealed. Complete regression was occurred in nine (69.2%) children. In four children, the propranolol system therapy was the first step of the combined treatment. In three patients, the treatment was followed by applying of laser irradiation to remove residual telangiectasia and superficial haemangioma component, the surgery was applied in one child to remove deep haemangioma component.

**Conclusions.** In the case of complicated anatomical localization and the impossibility of radical removal of haemangioma as first line treatment, the systemic therapy of  $\beta$ -blockers is applied. Propranolol in the therapeutic dose of 2 mg/kg per day is the safety treatment of haemangioma and causes complete haemangioma regression in 69.2 % of patients, while there is no side effects and complications. The method of conservative treatment of haemangioma with propranolol can be used as one of the steps of combined treatment with subsequent surgical removal of residual component of deep tumors. Superficial telangiectasia and capillary superficial tumor component can be treated with selective photothermolysis of laser radiation.

**Key words:** haemangioma, children,  $\beta$ -blocker propranolol, Anaprilin.

### Роль неселективного $\beta$ -блокатора в лечении детей с проблемными гемангиомами сложной анатомической локализации

*О.М. Горбатюк, О.Б. Герман, Т.В. Мартинюк*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Волинское областное детское территориальное медицинское объединение, Украина

**Цель:** на собственном опыте оценить результаты применения  $\beta$ -блокатора пропранолола при лечении проблемных гемангиом у детей.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 14 детей с проблемными гемангиомами различной локализации. Общий вид гемангиомы и ее размеры оценивались визуально и путем фотографирования, а также при УЗИ, до назначения пропранолола, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. Комплексное обследование включало полное клинико-лабораторное исследование и кардиологическое обследование с консультацией кардиолога и ежедневным мониторингом общего состояния ребенка и сердечно-сосудистой системы на протяжении трех дней. Первой линией лечения пациентов была системная терапия  $\beta$ -блокатором пропранололом. Один ребенок был выведен из исследования из-за противопоказаний к назначению  $\beta$ -блокатора.

**Результаты.** Средняя продолжительность лечения составляла 6–8 месяцев. Первые признаки регресса гемангиомы были отмечены уже через месяц после лечения пропранололом. У 100% пациентов через 3–4 месяца отмечается остановка пролиферации гемангиомы. Полный регресс произошел у 9 (69,2%) детей. У 4 детей системная терапия пропранололом являлась первым этапом комбинированного лечения. У 3 пациентов в дальнейшем применялось лазерное облучение для удаления остаточных телеангиозктазий и поверхностного компонента гемангиомы, у одного ребенка применялся хирургический метод удаления глубокого компонента гемангиомы.

**Выводы.** Во случаях сложных анатомических локализаций и невозможности радикального удаления гемангиомы как первая линия лечения применяется системная терапия  $\beta$ -блокаторами. Пропранолол в терапевтической дозе 2 мг/кг массы тела в сутки является безопасным при лечении гемангиом у детей и вызывает полный регресс гемангиом у 69,2% пациентов при отсутствии побочных явлений и осложнений. Метод консервативного лечения гемангиом пропранололом может применяться как первый этап комбинированного лечения с последующим удалением остатков глубокого компонента опухоли хирургическим методом, а поверхностных остатков в виде телеангиозктазий и капиллярного поверхностного компонента — путем применения лазерного облучения.

**Ключевые слова:** гемангиома, дети,  $\beta$ -блокатор пропранолол.

## Вступ

Усі судинні аномалії у дітей розподіляються на дві великі групи — судинні пухлини (проліферуючі ураження) та судинні мальформації (структурні аномалії). Така класифікація була прийнята Міжнародним товариством з вивчення судинних аномалій (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) у 1996 році [8]. Судинні мальформації є аномаліями розвитку, або помилками морфогенезу, і класифікуються відповідно до типу судин, які їх складають (артеріальні, венозні, капілярні, лімфатичні тощо). Дитячі гемангіоми належать до групи проліферуючих уражень, і на сьогодні загально визнано, що вони є природженими доброякісними судинними пухлинами [2,9,12].

Гемангіома (інші назви — класична гемангіома, інфантина гемангіома, інфантильна гемангіома, гемангіома немовлят, незріла гемангіома, проліферуюча судинна пухлина), як одна з найбільш розповсюджених судинних пухлин у немовлят, зустрічається у 0,3–2,6% новонароджених і біля 10–12% дітей, які досягли 1 року життя [5,7,11]. Радикальним методом лікування гемангіом є хірургічне видалення їх у межах здорових тканин з перев'язуванням судин, що живлять пухлину [4]. Радикальному хірургічному видаленню надається перевага при локалізації гемангіом на закритих ділянках тіла і в тих випадках, коли не потрібно вирішувати косметичні проблеми. У випадках складної чи критичної анатомічної локалізації та при поширених ураженнях тканин і органів хірургічним шляхом видалити гемангіому неможливо, тоді постає питання про вибір іншого

методу лікування серед великої кількості існуючих (використання системних кортикостероїдів, інтерферонів, цитостатиків, низькотемпературне руйнування пухлини — кріодеструкція, короткофокусна рентгенотерапія, склерозуюча терапія тощо).

Сьогодні досить перспективними і привабливими виглядають результати лікування дітей з проблемними гемангіомами із застосуванням  $\beta$ -блокатора пропранолола, що висвітлені у вітчизняних та іноземних літературних джерелах [3,6,13,14]. Механізм дії  $\beta$ -блокатора, що призводить до інволюції гемангіом, досі не визначений. Можливо, відбувається блокування  $\beta$ -адренорецепторів в ендотеліальних клітинах, що призводить до вазоконстрикції і блокування стимуляції мітотичної активності ендотеліальних клітин, тобто проліферації.

У 2008 р. застосування  $\beta$ -блокаторів при лікуванні кардіоміопатії у дитини з гемангіомою показало їх несподіваний ефект на зникнення гемангіоми. Дане спостереження було описане у тому ж році в англійському медичному журналі, і відтоді застосування  $\beta$ -блокаторів у лікуванні гемангіом набуло широкого розповсюдження [10].

Останнім часом набуває поширення використання  $\beta$ -блокаторів також і для місцевого лікування гемангіом [1].

Незважаючи на наявність розробленої методики застосування  $\beta$ -блокаторів у лікуванні гемангіом у дітей, низка питань, таких як час початку лікування, показання і протипоказання до їх призначення, оцінка ефективності, вид можливих ускладнень тощо, недостатньо вивчені і не мають єдиних поглядів серед спеціалістів, які займаються даною проблемою.

**Мета** роботи — на власному досвіді оцінити результати застосування  $\beta$ -блокатора пропранололу у лікуванні проблемних гемангіом у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Обстеження і лікування дітей з гемангіомами складної анатомічної локалізації було апробовано на клінічній базі кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика в дитячій клінічній лікарні №1 м. Києва. Під спостереженням у 2014–2016 рр. знаходилися 14 дітей з проблемними гемангіомами. Вік пацієнтів — від 1,5 міс. до 1 р. 2 міс. Гемангіоми були змішаними (капілярно-кавернозними), неускладненими, але поширеними і швидко зростаючими та мали проблемну анатомічну локалізацію з виразним косметичним дефектом:

- грудна залоза у дівчаток — 2;
- обличчя і шия — 3;
- сідниці — 1;
- множинні гемангіоми тулуба і кінцівок — 3;
- поширена гемангіома спини і потилиці — 1;
- локалізована гемангіома кінчика носа — 1;
- гемангіома великих статевих губ і клітора — 1;
- поширена гемангіома грудної клітки — 2.

Усім дітям був призначений неселективний  $\beta$ -блокатор пропранолол. Застосування пропранололу для лікування дітей із серцево-судинною патологією без обмеження віку регламентовано наказом МОЗ України №362 від 19.07.2005р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей».

До призначення пропранололу всі діти проходили стандартне обстеження: загальні аналізи крові і сечі, біохімічний аналіз крові для оцінки печінкових і ниркових показників, ЕКГ, ЕхоКГ із щоденним моніторингом протягом трьох діб, в які призначається наростаюче дозування препарату (0,5 мг/кг, 1 мг/кг) до запланованої терапевтичної дози 2 мг/кг на добу. Доза пропранололу 2 мг/кг маси тіла на добу викликає мінімальні побічні та небажані ефекти [8]. Обов'язково призначався огляд суміжних спеціалістів (педіатра, невролога, кардіолога). Протипоказаннями для призначення пропранололу є: алергічні реакції, астматичні напади, гіпоглікемія, серцево-судинні та дихальні розлади, порушення функції печінки і нирок. У всіх випадках отримували згоду батьків на призначення  $\beta$ -блокатора після проведення бесіди про можливі наслідки запропонованого лікування. Визначення розмірів гемангіоми та її стану здійснювали візуально, за допомогою УЗД з ефектом Допплера і шляхом фотографування.

Лікування розпочинали у стаціонарі з огляду на необхідність проведення щоденного моніторингу загального стану дитини, стану серцево-судинної і дихальної систем та лабораторних показників (глюкоза крові, ЧСС, АТ, ЧД). За відсутності ускладнень та протипоказань лікування пропранололом тривалістю 6–8 міс., залежно від отриманого результату, продовжували амбулаторно.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати лікування неселективним  $\beta$ -блокатором пропранололом були оцінені у 13 пацієнтів. У однієї дитини з розповсюдженою гемангіомою тулуба і кінцівок лікування було припинено через появу сухого кашлю і задишки (бронхообструктивного синдрому). Зважаючи на ранній вік пацієнтів і процес розвитку судинних пухлин, гемангіоми мали проліферативну стадію розвитку (у дітей віком до 4-х місяців) чи фазу стабілізації (у дітей від 4-х міс. до 1 року). Пропранолол призначався за схемою: 0,5 мг/кг маси тіла добова доза в 1-й день лікування, 1 мг/кг — 2-й день лікування, 2 мг/кг — з 3-го дня лікування і протягом місяця. Добова доза препарату розділялась на три прийоми. Відміна препарату також була поступовою — зменшення дози на 1/4 один раз на тиждень. Дозування препарату здійснюється в порошках на глюкозі в аптечних умовах. Корекція дози пропранололу проводиться щомісячно відповідно до маси тіла дитини.

Суттєвих порушень стану здоров'я пацієнтів при прийомі препарату не відмічалось. Позитивний клінічний ефект від застосування пропранололу був відмічений у всіх клінічних випадках. Уже в перший місяць лікування спостерігалось припинення активного росту і зменшення розмірів гемангіом, зниження їх щільності та інтенсивності кольору. Найбільш виразний клінічний ефект спостерігався приблизно через 3–4 місяці від початку лікування. На 6-й місяць лікування спостерігались мінімальні прояви гемангіом у вигляді рожевих чи білих плям та телеангіоектазій (рис. 1, 2).

Зупинка проліферації спостерігалась у 100% випадків. Повний регрес гемангіоми відбувся у 9 (69,2%) дітей. У двох пацієнтів мав місце надлишок шкіри при великих гемангіомах, що значно виступали над шкірою, який був висічений хірургічним шляхом із дотриманням основних принципів пластичної хірургії і накладанням інтрадермальних швів. У трьох дітей після лікування відмічались залишкові телеангіоектазії. У 1 (7,7%) дитини відбувся



**Рис. 1.** Стан кавернозної гемангіоми нижньої третини передпліччя та променезап'ясткового суглоба дитини В., 4 міс., при проведенні системної терапії пропранололом (до лікування, через 1, 3, 6 місяців лікування)



**Рис. 2.** Стан змішаної гемангіоми молочної залози дівчинки П., 3 міс., при проведенні системної терапії пропранололом (до лікування, через 1, 3, 6 місяців лікування)

частковий регрес поверхневого компоненту гемангіоми та стабілізація глибокого компоненту. У цих пацієнтів згодом було проведено від 2 до 5 сеансів селективного фототермолізу з інтервалом у 3–5 тижнів під премедикацією судинним лазером V-star з довжиною хвилі 595 нм, частотою 1 Гц, діаметром променя 7 мм, потужністю від 6 до 11 Дж/см<sup>2</sup> та тривалістю імпульсу 40 мс.

Глибокий компонент гемангіоми був видалений хірургічним шляхом як другий етап комбінованого лікування.

### Висновки

1. У випадках складних анатомічних локалізацій і неможливості радикального видалення гемангіоми як перша лінія лікування застосовується системна терапія β-блокаторами.

2. Пропранолол у терапевтичній дозі 2 мг/кг маси тіла на добу є безпечним при лікуванні гемангіом і викликає повний регрес гемангіом у 69,2% пацієнтів за відсутності побічних проявів і ускладнень.

3. Метод консервативного лікування гемангіом пропранололом може застосовуватись як один з етапів комбінованого лікування з

наступним видаленням залишків глибокого компоненту пухлини хірургічним методом, а поверхневих залишків у вигляді телеангіоектазій та капілярного поверхневого компоненту — шляхом проведення сеансів селективного фототермолізу судинним лазером.

4. Системна терапія проблемних гемангіом у дітей  $\beta$ -блокаторами є ефективним і перспективним методом порівняно з існуючими способами видалення судинних пухлин, не викликає болісних відчуттів і не має рубцевих деформацій тканин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барінов Ю. В. Використання  $\beta$ -блокаторів для місцевого лікування гемангіом / Ю. В. Барінов, Л. О. Войтко // Архів офтальмології України. — 2015. — Т. 3, № 1. — С. 72—76.
2. Гончарова Я. А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика / Я. А. Гончарова // Здоровье ребенка. — 2013. — № 6 (49). — С. 148—152.
3. Деметьева Н. А. Застосування пропранололу в лікуванні гемангіом складних локалізацій у дітей / Н. А. Деметьева, В. А. Дігтяр, О. П. Гладкий // Клінічна онкологія. — 2011. — № 3 (3). — С. 57—60.
4. Детская хирургия. Национальное руководство / под ред. Ю. Ф. Исакова, А. Ф. Дронова. — Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». — 2009. — С. 1052—1056.
5. Серов Р. А. Гемангиомы и сосудистые мальформации: классификации, клиника, диагностика, лечение, ошибки (на примере клинических наблюдений) / Р. А. Серов, Л. А. Бокерия, К. М. Морозов // Анналы хирургии. — 2008. — № 6. — С. 76—80.
6. Тактика лечения гемангиом челюстно-лицевой области у детей. Применение пропранолола в качестве первой линии терапии гемангиом сложных локализаций / Н. А. Тетруева, В. С. Поворознюк, К. В. Тополова [та ін.] // Хірургія дитячого віку. — 2013. — № 4. — С. 24—31.
7. Cremer H. Hamangiome: Klassifizierung und therapieempfehlungen / H. Cremer // Padiatrie hautnah. — 2009. — № 21 (2). — P. 133—146.
8. Enjolras O. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations / O. Enjolras, M. Wassef, R. Chapot // Cambridge University Press. — 2007. — 310 p.
9. Ionescu G. Hemangiomas and vascular malformations, an overview and new perspectives. A 15 year experience with 800 cases / G. Ionescu // Abstract Book of III World Congress of Pediatric Surgery. — New Delhi, India. — 2010. — P. 50—51.
10. Leaute-Labreze C. Propranolol for severe hemangiomas of infants / C. Leaute-Labreze, E. Dumkas de la Roque, T. Hubiche // N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358 (24). — P. 2649—2651.
11. Mattassi R. Hemangioma and Vascular Malformation / R. Mattassi, A. Loose Dirk, M. Vaghi // Atlas of Diagnosis and Treatment. — Springer Verlag, Italia. — 2009.
12. Pattern of Infantile Hemangiomas: New Clues to Hemangioma Pathogenesis and Embryonic Facial Development / A. N. Haggstrom, E. J. Lammer, R. A. Schneider, I. Frieden [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117, № 3. — P. 698—703.
13. Sans V. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report / V. Sans, E. Dumas de la Roque, J. Berge // Pediatrics. — 2012. — Vol. 124, № 3. — P. 423—431.
14. Topical treatment of orbital capillary hemangioma in an adult using a  $\beta$ -blocker solution / K. Ohnishi, M. Tagami, E. Mori, A. Azumi // Case Rep. Ophthalmol. — 2014. — № 5. — P. 60—65.

## Сведения об авторах:

**Горбатюк Ольга Михайловна** — д.мед.н., проф. каф. детской хирургии НМАПО имени П.Л. Шупика, гл. внештатный детский хирург МЗ Украины.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

**Герман Елена Борисовна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

**Мартинюк Тарас Валентинович** — к.мед.н., детский хирург Волынского областного детского территориального медицинского объединения.

Адрес: г. Луцк, пр. Возрождения, 30.

Статья поступила в редакцию 20.02.2017 г.