

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕМАНГИОМАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Терещенко М. А., Артюшкевич А. С.

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск,
кафедра челюстно-лицевой хирургии*

Введение. Инфантильная (младенческая) гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль, поражающая детей до 1 года и имеющая характерное клиническое течение. Гемангиомы встречаются примерно у 10 из 100 детей. В 80 % случаях эти опухоли появляются в период от первых 2 недель до 2 месяцев после рождения. Чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков (в соотношении 3:1) и у недоношенных [1–4].

В настоящее время для систематизации сосудистых аномалий используют классификацию Международного общества изучения сосудистых аномалий ISSVA (International Society for the Study Of Vascular Anomalies), принятую в 1996 году [5]. Данная классификация основана на исследованиях гемодинамики, проведенных Mulliken и Glowacki (1982). Принципиальным вопросом в этой классификации является разделение сосудистых аномалий на сосудистые опухоли и мальформации. Гемангиома представляет собой эндотелиальную гиперплазию и является доброкачественной опухолью. Однако по последним исследованиям ряд специалистов выделяют инфантильную гемангиому (ИГ) из разряда опухолей и разделяют все сосудистые образования на три группы: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации и истинные опухоли (классификация проф. Рогинского и соавт., 2012., проф. Orhan Konez, 2005) [2].

Полное обратное развитие ИГ может продолжаться до 10–12 лет, в случае обширных гемангиом возможно истончение, фиброзные изменения, пигментации кожи с образованием рубцов в области изъязвлений. Особенностью гемангиом челюстно-лицевой области является то, что обширные сосудистые гиперплазии могут распространяться, сдавливая жизненно важные органы, что представляет опасность для жизни ребёнка.

В 2008 г. доктор Кристин Леотэ-Лябрэз с соавт. опубликовали результаты своих наблюдений по использованию неселективного β -адреноблокатора пропранолола в терапии инфантильных гемангиом. Ранее неизвестный эффект пропранолола был обнаружен случайно: у ребенка с ИГ лица на фоне стандартного лечения кортикостероидами развилось характерное осложнение на сердце — обструктивная гипертрофическая кардиомиопа-

тия. С целью коррекции данного состояния пациенту был назначен неселективный β -адреноблокатор пропранолол. Уже на следующий день после начала терапии гемангиома изменила цвет от интенсивного красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь [2].

Цель исследования — изучение эффективности пропранолола при лечении гемангиом (МК челюстно-лицевой области).

Пропранолол (*Propranololum* (род. *Propranololi*) 1-[(1-Метилэтил)-амино]-3-(1-нафталенилокси)-2-пропанол (в виде гидрохлорида); в лекарственной форме содержится рацемическая смесь энантиомеров ($C_{16}H_{21}NO_2$)) — неселективный В-блокатор, обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Не селективно блокируя В-адренорецепторы (75 % В1- и 25 % В2-адренорецепторов), данный препарат снижает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, уменьшает сократимость миокарда.

Действие пропранолола при гемангиомах в настоящее время активно изучается. Представлены обобщённые современные знания о влиянии пропранолола на эндотелиальные клетки (эндотелий — однослойный пласт плоских клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца), сосудистый тонус (сосудистый тонус — напряжение сосудистой стенки, которое создается сокращением ее гладкомышечных клеток и изменяет диаметр просвета сосудов). Изменение сосудистого тонуса — главный механизм регуляции периферического и регионального сосудистого сопротивления), ангиогенез (ангиогенез — это образование кровеносных сосудов) и апоптоз (особый тип смерти путем деления ее на части которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа) [2].

Ранние и отдаленные эффекты воздействия пропранолола на гемангиомы связаны с различными фармакологическими механизмами. Ранние эффекты (просветление поверхности гемангиомы в течение 1–3 дней после начала терапии) связаны с вазоконстрикцией по причине снижения высвобождения NO. Капиллярные эндотелиальные гемангиомы содержат В2-адренорецепторы (В2-АР), которые регулируют высвобождение оксида азота, обеспечивающего эндотелиозависимую вазодилатацию [1]. Дальнейший эффект обусловлен блокированием проангеогенных сигналов, в результате чего подавляется рост сосудов. Отдаленные эффекты характеризуются индукцией апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках, что приводит к регрессии опухоли [7].

За семь лет, прошедших с открытия редуцирующего действия В-блокаторов на рост и развитие гемангиом, было проведено множество клинических испытаний, показавших достаточно высокую эффективность пропранолола в лечении сосудистых патологий. Однако так и не был определен единый протокол его применения при лечении данной патологии.

Поэтому на сегодняшний день речь идёт о терапии с отступлением от инструкции по применению данного препарата. Лечение может проводиться только с информированным согласием родителей на проведение данного вида лечения.

Терапия пропранололом не должна проводиться без проведения общеклинического (анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) и кардиологического обследования (ЭКГ, измерение АД, УЗИ сердца и консультации кардиолога для проведения терапии В-блокаторами)

Критерии показаний к лечению:

- наличие сосудистой гиперплазии (ИГ), требующей лечения;
- возраст от 2 недель до 18 месяцев жизни;
- масса тела более 2500 г;
- наличие информированного согласия родителей [2].

Рекомендуемая доза пропранолола, согласно европейскому патенту и патенту США, — 2–3 мг/кг/день. Доза разделяется на 2–3 введения в течение дня.

Материалы и методы. В условиях стационара детской челюстно-лицевой хирургии УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») на протяжении трёх лет (2014–2017 гг.) пролечен 21 ребенок (13 (62 %) девочек и 8 (38 %) мальчиков) с диагнозом «инфантильная гемангиома различной локализации». Возраст пациентов составил от 1 до 12 месяцев (в среднем — 8,4 месяца). Период наблюдения после окончания лечения составил от 6 до 25 месяцев.

Показаниями к системному применению пропранолола были гемангиомы больших размеров в области шеи, околоушно-жевательной области, области уха, осложненные изъязвлением, кровотечением, выраженным болевым синдромом (n = 3 (14,4 %)), быстро растущие ИГ области нижней губы (n = 5 (23,8 %)), в области верхней губы (n = 2 (9,5 %)), ИГ щёчной и приорбитальной областей (n = 4 (19,1 %)), околоушно-жевательной области (n = 7 (33,3 %))

Для обследования пациентов использовались методы:

- клинические — сбор анамнеза, жалобы, физикальные методы;
- лучевая диагностика — УЗИ, МРТ,

Проводился клинический осмотр каждого пациента после выяснения анамнеза о развитии патологического образования и протекании беременности. УЗИ и УЗДГ в режиме цветного доплеровского сканирования проводилось всем пациентам на этапе первичной диагностики для уточнения диагноза, определения объёма и глубины поражения и его гемодинамической характеристики. Средняя скорость кровотока составляла 10–20 см/с, что является показанием к использованию консервативных методов лечения. В случаях глубокой локализации образования проводилось исследование МРТ.

Начальная доза препарата составила 1 мг/кг/сут, окончательная — 3 мг/кг/сут, на 2 приёма. Препарат назначался в виде порошка белого цвета, растворимого в воде, который производился в аптеке УЗ «МОДКБ». Давался ребёнку мамой перорально, растворённый в воде. При нормальных показателях креатинина крови начальная доза препарата составляла 1 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, с дальнейшим ее повышением при адекватной переносимости на 3-й (2 мг/кг/сут) и 6-й день (3 мг/кг/сут) от начала лечения. Следует отметить, что доза 3 мг/кг/сут является невысокой и, как правило, не сопровождается побочными эффектами. Об этом также свидетельствуют и данные ведущих немецких детских кардиологов [6]. Первый этап лечения, включающий предварительное обследование и подбор дозы препарата, проводили в условиях стационара. Ежедневно контролировали показатели АД, ЧСС. После подбора терапии перед выпиской (5–7-е сутки после начала лечения) из стационара каждому ребёнку проводили контрольное ДЭХОКГ исследование с оценкой сократительной способности миокарда, а также биохимический анализ крови. Вторым этапом лечения осуществляли в домашних условиях. После выписки домой контроль за состоянием детей осуществляли ежемесячно (показатели ЧСС, АД, ЭКГ, ДЭХОКГ). По мере прибавки в массе тела производили пересчет дозы препарата. Третий этап лечения — отмена препарата. Для процедуры отмены пропранолола дети госпитализировались повторно. Отмена терапии осуществлялась постепенно в течение 2–3 недель путем снижения разовой дозы препарата. Вновь контролировали показатели гемограммы, биохимические параметры, ЭКГ, АД.

Результаты. Общая переносимость препарата была хорошей. Средняя длительность лечения составила 9–24 недели. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 11,4 дня. В течение первых пяти дней ежедневно измерялась частота сердечных сокращений. На пятый день проводилась ЭКГ (далее ежемесячно) и контрольное УЗИ области гемангиомы. Первые признаки улучшения (изменение цвета и плотности опухоли) появлялись уже в первые двое суток по предложенной схеме лечения.

Выводы. Результаты применения пропранолола при лечении инфантильных гемангиом в УЗ «МОДКБ» на протяжении 3 лет (2014–2017 гг.) свидетельствуют об очевидной эффективности этого препарата, проявляющейся не только приостановкой роста, но и сокращением размеров образования. При проведении ультразвукового исследования гемангиомы с доплеровским картированием в динамике выявлено запустевание питающего сосуда гемангиом.

Положительными особенностями терапии гемангиом В-адреноблокаторами являются:

- значительное сокращение сроков естественного течения ИГ;
- возможность отмены ГКС;

- меньшая длительность лечения;
- рецидивы редки и поддаются повторному лечению;
- разнонаправленный механизм действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диагностика* и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей / Е. В. Кожевников [и др.] // Детская хирургия. 2009. № 6. С. 31–34.
2. *Новый* взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) / Н. П. Котлукова [и др.] // Педиатрия. 2012. Т. 91, № 6. С. 60–64.
3. *Шафранов, В.* Спонтанный регресс гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // Врач. 1997. № 4. С. 16–17.
4. *Шафранов, В.* Лечение гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // Врач. 1996. № 9. С. 17–18.
5. *Enjolras, O.* Atlas des Hemangiomes et Malformations Vasculaires Superficielles / O. Enjolras, M. C. Riche. Paris : Medsi-McGrawHill, 1990.
6. *Cremer, H.* Hamangiome (Vaskulare Tumoren) / H. Cremer // In Neurologische Therapie im Kindesalter. Auflage, 2009. P. 253–261.
7. *Lawley, L. P.* Propranolol treatment for hemangioma of infancy : risks and recommendations / L. P. Lawley, E. Siegfried, J. L. Todd // Pediatric Dermatology. 2009. № 26 (5). P. 610–614.

Tactics of infantile hemangiomas of the maxillofacial region treatment

Tereshchenko M. A., Artjushkevich A. S.

Purpose of the study — studying the effectiveness of propranolol in the treatment of hemangioma of the maxillofacial region.

In the hospital of Children's Maxillofacial Surgery UZ «MODKB» for three years (2014–2017). 21 rebenok disinfectod (13 (62 %) and 8 girls (38 %) boys) diagnosed with infantile hemangiomas of various localization. Age of patients ranged from 1 to 12 months (mean 8.4 months).

The results of the use of propranolol in the treatment of infantile hemangioma for three years (2012–2015) show an apparent effectiveness of this drug in not only the suspension of growth, but also the reduction of size. During the ultrasound with Doppler mapping of hemangioma in the dynamics of the supply vessel, hollowing of hemangioma was evident.

Key words: hemangiomas, Propronalol.