

Про природну та індуковану пропранололом інволюцію дитячих гемангіом



**Н.А. Дементьєва¹, В.Й. Мамчур²,
В.А. Дігтяр²**

¹КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета роботи — порівняти природну та індуковану пропранололом інволюції гемангіом у дітей.

Матеріали та методи. Група динамічного спостереження — 58 дітей (71 гемангіома); група терапії пропранололом (2—2,5 мг/кг/добу) водночас із лазерним впливом за власним протоколом — 106 дітей (164 гемангіоми). Реєстрували об'єм гемангіом щомісяця від народження до 24 міс життя та безпосередньо перед початком лікування і через 1, 2, 3 доби, 1 та 2 тиж.

Результати та обговорення. Продемонстровано «запрограмованість» біології гемангіом із кінцевою інволюцією, притаманною всім дитячим гемангіомам незалежно від розміру або підтипу (максимальний у групі розмір зафіксовано у 7 міс, виражена інволюція — з 15—18 міс). З початком лікування у 100 % випадків відбувалася миттєва зупинка зростання гемангіом з лавиноподібною регресією: через 2 тиж об'єм склав (48 ± 1) % (p < 0,05), через 1 міс — (34 ± 2) % (p < 0,05), через 6 міс — (6 ± 1) % (p < 0,05) від початкового без суттєвих відхилень у стані здоров'я дітей. Дрібні судинні залишки видалено повністю та безслідно в 61 дитини за допомогою діодного лазера.

Висновки. Розвиток дитячих гемангіом характеризується детермінованістю з проліферативною фазою (досягнення 80 % від максимального об'єму в перші 2—3 міс життя), плато (орієнтовно між 7 та 12 міс) та інволюцією в 100 % випадків. Зафіксовано відсутність об'ємного компонента у 2—2,5 року із плоскими телеангіектатичними залишками у шкірі. Пропранолол у дозі 2—2,5 мг/кг/добу у разі внутрішнього застосування індукує стрімку інволюцію дитячих гемангіом у 100 % випадків без суттєвих побічних явищ або ускладнень. Лікування потребують лише проблемні гемангіоми. Метод вибору — системна терапія пропранололом.

Ключові слова: гемангіоми, інволюція, пропранолол, діти.

Гемангіоми — найпоширеніші доброякісні пухлини в ранньому дитячому віці. Вони діагностуються в 1—2,6 % новонароджених. У подальшому кількість уражених ними збільшується до 10—12 % серед дітей першого року життя [4, 7—10]. Зустрічаються частіше в дівчаток, ніж у хлопчиків (2,5 — 4 : 1). Дитячим гемангіомам (ДГ) притаманний унікальний цикл трансформацій, який відрізняє їх від класичних

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2013 р.

Дементьєва Наталія Анатоліївна, гол. лікар, головний позаштатний дитячий онколог Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА
49100, м. Дніпропетровськ, вул. Космічна, 13. Тел. (056) 713-71-00
E-mail: dementievana@ukr.net

пухлин: більшості з них немає одразу після народження, а у перші 2—12 тиж відбувається бурхливе зростання, яке потім уповільнюється, зупиняється із подальшою інволюцією протягом декількох перших років життя [5, 16]. За даними зарубіжної літератури, інволютують до 85—90 % ДГ, у зв'язку із чим лікувальна стриманість щодо них у багатьох країнах світу — це норма [5, 9, 16]. Однак у літературі за останні 20 років немає інформації про дослідження особливостей розвитку гемангіом у дітей із лікувальних та наукових установ пострадянського простору, де за відсутності стандартів надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів поширеною залишається активна лікувальна тактика щодо гемангіом будь-якої локалізації та розмірів із перевагою хірургічних методів впливу.

Водночас 10—20 % гемангіом потребують невідкладного лікування у проліферативній фазі та становлять складну міждисциплінарну медичну проблему, зумовлену особливостями локалізації, розповсюдженням гемангіом та розвитком ускладнень [4, 7, 9, 10]. Гемангіоми можуть бути небезпечними для життя, коли вони розвиваються в області шиї, грудної клітки, поблизу верхніх дихальних шляхів або в них, у печінці, селезінці, викликаючи гостру дихальну недостатність, серцеву недостатність або масивну внутрішньочеревну кровотечу. Місцеві ускладнення, зокрема кровотеча, некроз, виразка (навіть невеликі за площею та глибиною), можуть мати значний негативний вплив на якість життя дитини через достатньо болісні відчуття, а також утворення шрамів, які важко виправити. Гемангіоми деяких локалізацій можуть викликати порушення сенсорних функцій (індукувати розвиток анізотропії, астигматизму, амбліопії, порушення росту зубів, прикусу, функції жування, ковтання), а також косметичні недоліки, зокрема потворність, які призводять до психологічних порушень та у подальшому житті заважають соціальній адаптації людини в суспільстві [5, 6, 8—10, 14, 15].

Існує безліч методів лікування гемангіом. Але для деяких гемангіом, зокрема сегментарних у ділянках голови, обличчя, кінцівок, локальних в області дихальних шляхів, а також косметично значущих, до недавнього часу не існувало методу, який задовольняв би певною мірою як лікаря, так і пацієнта (обмеженість показань, важкість системних або місцевих ускладнень, незадовільний функціональний та/або косметичний результат) [9, 10, 13].

Справжню революцію в лікуванні проблемних гемангіом спричинило відкриття французькими медиками здатності β -блокатора пропранололу викликати регресію гемангіом у дітей [13]. Із 2008 р. метод упроваджується й активно вивчається у світі та розглядається як стандарт першої лінії терапії проблемних із погляду клінічного перебігу ДГ у багатьох країнах [5, 6, 11—13]. В Україні цей метод до 2010 р. не застосовувався. Перші власні дані про результати застосування пропра-

нололу для лікування гемангіом у дітей опубліковано у 2011 р. [1, 2].

Мета роботи — порівняти природну та індуковану пропранололом інволюції гемангіом у дітей.

Матеріали та методи

Обстеження та лікування дітей здійснювалося на базі поліклініки та планового хірургічного відділення Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні. У період із 2006 по 2012 рік після обговорення можливих варіантів тактики ведення пацієнтів батьки 58 дітей (43 дівчаток, 15 хлопчиків, співвідношення 2,9 : 1), які мали 71 гемангіому, зупинилися на варіанті динамічного спостереження. Для терапії пропранололом у 2010—2013 рр. відібрано 106 дітей (81 дівчинка та 25 хлопчиків, співвідношення 3 : 1) віком від 1 до 36 міс із 164 гемангіомами (36 у хлопчиків та 128 у дівчаток) відповідно до затверджених критеріїв.

Здійснювалася реєстрація об'єму гемангіом щомісяця в період від народження до 24 міс життя й додатково безпосередньо перед початком терапії пропранололом та через 1, 2, 3 доби, 1 і 2 тиж.

Для порівняння природної трансформації гемангіом без лікування та тих, що на певних етапах починали лікувати, проведено ретроспективну оцінку розвитку останніх до моменту медичного втручання шляхом опитування батьків, аналізу амбулаторних карток та фотографій. Проведено аналіз розвитку у 47 дітей (72 гемангіом) із початку лікування, 10 дітей (23 гемангіоми) — в 1 міс, 22 дітей (33 гемангіоми) — у 2 міс, 7 дітей (9 гемангіом) — у 6 міс, 5 дітей (5 гемангіом) — у 9 міс та 3 дітей (3 гемангіоми) — в 11 міс.

У зв'язку з тим, що абсолютні розміри гемангіом у дітей суттєво відрізнялися, оцінку результату здійснювали шляхом порівняння середнього об'єму у групі у визначені терміни із середнім об'ємом у групі під час народження, а для вивчення особливостей інволюції гемангіом під впливом пропранололу — із середнім об'ємом у групі на момент початку лікування.

Отримані цифрові дані опрацьовували стандартними статистичними методами за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0.

Виконували також фотодокументування та за можливості ультразвукове дослідження, в окремих випадках — комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію.

Після схвалення етичною комісією КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» (протокол № 2 від 2.04.2010 р.) із квітня 2010 р. розпочато системне лікування β -адреноблокатором пропранололом дітей зі складними гемангіомами за удосконаленим протоколом, який передбачає додаткові заходи безпеки, а також доповнення терапії лазерним впливом, що забезпечує отримання найкращих анатомічного, функціонального та естетичного результатів лікування з мінімальною вірогідністю розвитку уск-

ладнень [3]. Після перших обнадійливих результатів отримано дозвіл Державного експертного центру МОЗ України (лист керівника групи експертів Державного експертного центру МОЗ України у Дніпропетровській та Кіровоградській областях від 02.04.2011 р.) на проведення дослідження ефективності та безпеки пропранололу в лікуванні гемангіом у дітей будь-якого віку в межах виконання запланованої дисертаційної роботи. Розроблений протокол був також схвалений комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України» (протокол № 6 від 18.05.2011 р.). Обов'язково всі батьки підписали інформовану згоду на лікування.

1 етап лікування — системна терапія пропранололом.

Показання: вік 1 міс і старше, проблемні гемангіоми: сегментарні, множинні; поширений гемангіоматоз; гемангіоми великих розмірів геніталій, промежини, волосистої частини голови, тулуба; локальні — вушної раковини, носа, губ, шік, періанальні; параорбітальні із загрозою здавлення, витіснення та/або пошкодження очного яблука; шії, з поширенням у трахею та/або загрозою обструкції дихальних шляхів, гемангіоми внутрішніх органів.

Протипоказання: загальні щодо пропранололу, а також важкі вроджені або набуті ураження головного мозку, поява небажаних ефектів у перші дні терапії. У разі появи небажаних ефектів пізніше можливість лікування вирішували індивідуально консиліумом фахівців.

Пропранолол призначають приймати внутрішньо тричі після їжі. Добова доза: 1-й день — 0,5 мг/кг маси тіла (1/4 розрахункової терапевтичної дози), 2-й день — 1 мг/кг маси тіла (1/2 розрахункової дози), з 3-го дня — 2—2,5 мг/кг (повна розрахункова терапевтична доза); корегується щомісяця відповідно до зміни маси тіла дитини [2]. Тривалість лікування — 6—8 міс або більше (визначається клінічним результатом). Відміна препарату поступова — на 1/4 дози 1 раз на тиждень для запобігання синдрому відміни.

Первинне обстеження (вимірювання артеріального тиску, загальний і біохімічний аналізи крові, добовий моніторинг електричної активності серця, ехокардіографія, огляд кардіолога, невролога, педіатра) має мету — виявлення протипоказань. Початок лікування здійснюється обов'язково в стаціонарі. Вимір артеріального тиску і частоти серцевих скорочень — перед та через 50—90 хв після кожного прийому препарату. На 4—10 добу від початку лікування (перед випискою зі стаціонару) — повторний добовий моніторинг електричної активності серця для визначення можливості продовження лікування. Під час кожного наступного відвідування лікарні (через 2 тиж після виписки, потім — щомісяця) виконуються загальний аналіз крові з визначенням рівня глюкози в сироватці, електрокардіограма, виміри

■ Та б л и ц я 1
Розподіл гемангіом у групах за локалізацією зон ураження

Локалізація	Група терапії пропранололом	Група динамічного спостереження
Волосиста частина голови	15	13
Сегментарна (голова, обличчя)	2	0
Параорбітальне розташування, повіки	11	1
Перенісся	4	0
Ніс	19	2
Носо-губний трикутник	2	0
Губи/ясна	10	0
Щока	12	6
Лобова ділянка	5	0
Скронева ділянка	2	1
Піднебіння	1	0
Вушна раковина	1	0
Навколівушна ділянка	21	1
Шия	2	2
Тулуб	21	13
Пояс верхніх кінцівок, зокрема 4 сегментарних	16	12
Пояс нижніх кінцівок	12	13
Промежина, мошонка, статеві губи	5	2
Сіднична ділянка	3	5
Усього	164	71

частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, огляд кардіолога. Кожені 3 міс — ехокардіографія, добовий моніторинг електричної активності серця. Біохімічний аналіз крові (нирково-печінковий комплекс, електроліти) — 1 раз на 4—5 міс. Через 2—4 тиж після повної відміни пропранололу здійснюється повне обстеження дитини (за всіма переліченими параметрами). У подальшому контрольні огляди — 1 раз на 3 міс протягом 2 років для виявлення можливих рецидивів захворювання.

2 етап лікування (за необхідності) — лазерний фототермоліз залишкових елементів гемангіом діодним лазером із судинною насадкою довжиною випромінювання 940 нм в імпульсному режимі: тривалість імпульсу 10—100 мс, щільність енергії 300—450 Дж/см² з інтервалом між імпульсами 50 мс, між сеансами — 6 тиж.

Результати та обговорення

Тактика динамічного спостереження обрана переважно для дітей із гемангіомами, які не мали суттєвих функціональних та косметичних ризиків (табл. 1).

Під час аналізу даних у групі динамічного спостереження з'ясовано, що з 71 випадку на момент народження виявлено 48 (68 %) гемангіом, у перші 2 тиж — 66 (93 %) та протягом першого місяця життя — усі 71 (100 %). У групі лікування (72 ге-

мангіоми) на момент народження виявлено 40 (55,6 %) гемангіом, до 2 тиж — 61 (84,7 %), до 1 міс — 71 (98,6 %), у 7 міс — в 1 (1,4 %) дитини. У більшості випадків батьки бачили судинні мітки у вигляді невеличких подряпин або синців, котрі швидко перетворювалися на яскраво-червону пухлину. У лікувальній групі частину гемангіом, переважно із глибинним розташуванням, виявлено пізніше, але зростання їх було або більш стрімким, або більш продовженим порівняно з поверхневими, локалізації незручними, загрозливими з погляду виникнення ускладнень, що викликало занепокоєння батьків та більшу схильність до лікування. Ми згодні із тими дослідниками [7, 16], які вважають, що як затримки у виникненні, так і продовжене зростання можуть бути істинними характеристиками глибоких гемангіом, а не удаваними, через глибоке розташування порівняно із поверхневими.

Концепція про те, що в процесі росту гемангіоми спочатку мітять територію площі, а потім розмножуються в межах певної анатомічної області [7, 16], підтверджується нашими спостереженнями. Як тільки територія визначена, зростання стає в першу чергу об'ємним, а не продовжується відцентрове поширення. Така закономірність характерна як для малих, так і для великих, зокрема сегментарних, уражень.

Зростання гемангіоми, бурхливе на початку проліферативної фази, поступово уповільнювалося. За нашими даними, подвоєння об'єму гемангіом відбулося між 1 та 2 міс, а максимальний розмір у цілому в групі був досягнутий до 7 міс життя (рис. 1). Такий загальний для усіх гемангіом сценарій розвитку свідчить про «запрограмованість» їх біології, яка диктує початкове швидке поширення незалежно від розміру або підтипу. Те ж саме стосується й сегментарних гемангіом. Їх великі розміри біологічно зумовлені і не є результатом тривалішої фази радіального росту.

Ці спостереження допомагають пояснити, чому поверхневі впливи (місцеві кортикостероїди, тимолаол, імпульсний лазер) не можуть ефективно запобігати проліферації глибоких компонентів гемангіом. Вони можуть бути ефективними для гемангіом, яким судилося залишитися невеликими та/або дуже поверхневими, але не слід очікувати впливу ні на глибинну проліферацію, ні на загальний розмір сегментарної гемангіоми.

Ми спостерігали поодинокі випадки як відсутності зростання гемангіом, повністю сформованих до моменту народження, так і, навпаки, тривалого (до 9 і навіть 11 міс) їх збільшення.

Між 7 та 11 міс життя спостерігався період відносної стабільності розмірів (рис. 1) — фаза стабілізації (плато). На наш погляд, це не статична ситуація, а вияв динамічної рівноваги процесів проліферації та початкових інволюційних змін.

Проліферація гемангіоми регулюється різними факторами росту [7, 8, 16]. Інволюція, як вважають, відбувається через апоптоз, можливо, внаслідок поступового розпізнавання імунологічно



■ Рис. 1. Динаміка природної трансформації дитячих гемангіом

аберрантного фенотипу судин у гемангіомі [7, 8, 16]. Фактори проліферації переважають у стадії зростання, але коли фактори, що призводять до апоптозу, стають впливовішими, зростання уповільнюється і починається інволюція. Клінічно таку динамічну рівновагу можна спостерігати в гемангіомах із характерними для ранньої фази інволюції поверхневими змінами (зменшення інтенсивності червоного кольору на поверхні, поява блідих плям), у той час як глибинний компонент продовжує зростати.

Помітні інволюційні зміни були після 11 міс та активніші — з 15—18 міс життя. У 2 роки об'єм гемангіом у цілому по групі склав 26,6 % від максимального.

У 2 дітей із гемангіомами великих статевих губ відбулося зменшення розмірів судинних уражень майже на 2/3 у віці 2 та 3 міс на тлі улцерациї, яка відбулася у перші 3—4 тиж життя завдяки загоєнню виразок (котре тривало 1 та 1,5 міс), що ми не розцінювали як ранню спонтанну інволюцію. Ті фрагменти гемангіом, що залишилися, продовжували повільно зростати.

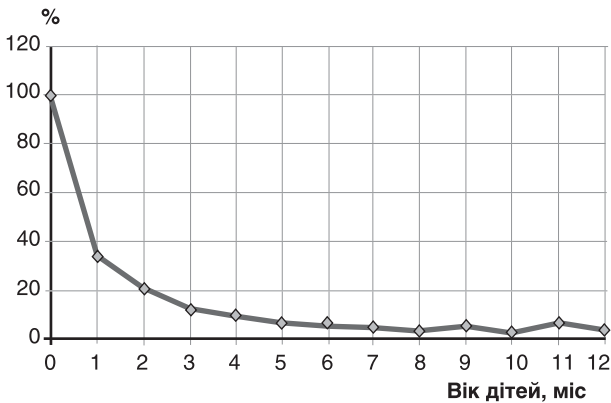
Інволюція відбувається значно повільніше, ніж проліферація, на початку життєвого циклу. Але закономірності її так само, як і проліферації, загальні для усіх гемангіом, а саме: відбувається пом'якшення об'єкта, збліднення кольору, більша вираженість у центрі, з'являються зморшки, поступово зменшується об'ємний компонент у межах території, яка була позначена на початку. Поступово відбувається фрагментація залишкової рожевої плями на дрібні судинки на тлі появи острівців здорової шкіри, їх подальша облітерація до повного виникнення, яке відбувається переважно в межах 3—5 років, а іноді довше. Спостерігалися випадки, коли різні гемангіоми в одній дитини з'являлися в різні періоди життя, мали різні швидкості зростання та терміни інволюції. Але практично в усіх дітей об'ємний компонент відсутній уже у 2—2,5 року й ніяким чином не погіршує якості життя дитини.

У групі терапії пропранололом кінцевий ефект оцінений у 106 дітей зі 164 гемангіомами, котрі

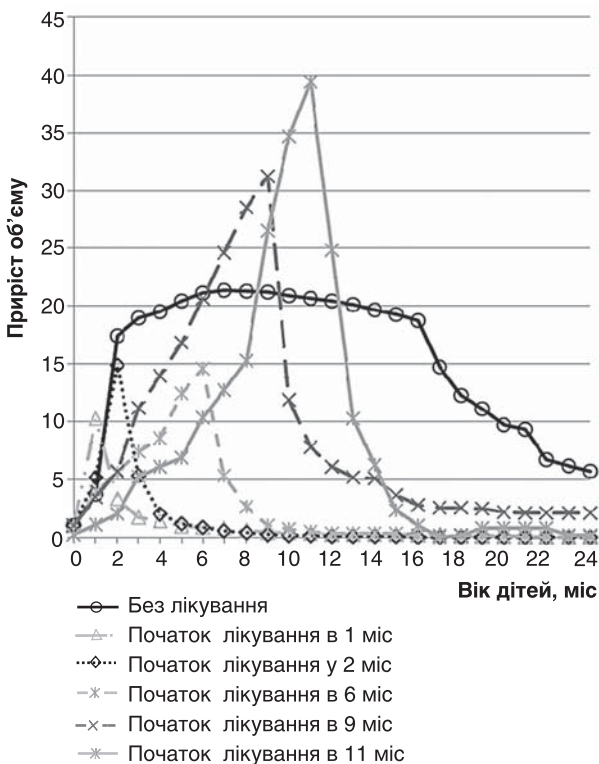
■ Таблиця 2

Розподіл гемангіом за терміном реєстрації початкових інволюційних змін

Вік (міс)	4	5	6	7	8	9	10	11	12—14	≥ 15	Усього
Абс. кільк.	1	0	0	4	3	4	9	6	23	22	71
%	1,4	0	0	5,6	4,2	5,6	12,7	8,5	32,5	29,5	100,0



■ Рис. 2. Динаміка об'єму гемангіом залежно від тривалості лікування



■ Рис. 3. Порівняння природної та індукованої пропранололом трансформації гемангіом

закінчили повний курс лікування тривалістю 6—20 міс. Раніше 6 міс терапію не припиняли для запобігання рецидиву. Тривалість лікування визначалася клінічним ефектом (поки триває регресія).

Позитивний ефект у вигляді різкої зупинки збільшення розмірів був у 100 % випадків. Перші

зміни помітні вже в першу добу й навіть у перші години, у кінці другого тижня лікування об'єм гемангіом зменшився вдвічі — $(48 \pm 1) \%$ ($p < 0,05$), через 1 міс складав $(34 \pm 2) \%$ ($p < 0,05$), через 3 міс — $(14 \pm 1) \%$ ($p < 0,05$), через 6 міс — $(6 \pm 1) \%$ ($p < 0,05$) від початкового. Найвираженіший ефект визначався в перші 2 міс з подальшим уповільненням його виявів, що збігається з даними інших дослідників [8]. У майбутньому спостерігалось неухильне поступове зменшення розмірів (об'єму) гемангіом та одночасно й швидкості регресії (рис. 2).

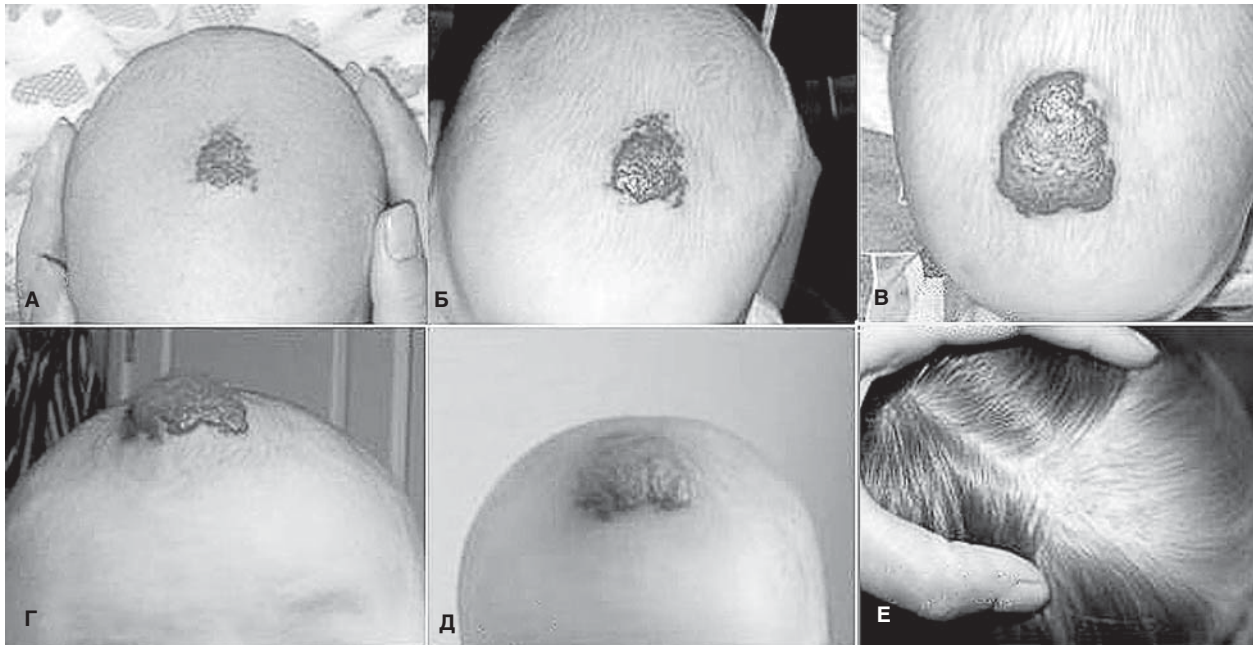
Випадків відсутності або слабого ефекту (регресії гемангіом менше ніж на 60 %) ми не спостерігали, що підтверджує дані більшості дослідників [10], на відміну від меншості, котрі доповідають про рідкісні випадки відсутності ефекту — у межах 1,7—3 % [6, 7].

Після закінчення лікування лишалося від 25 до 38 % залишкового об'єму 4 (2,4 %) гемангіом. У подальшому рештки 2 гемангіом за 1,5 року інволютували повністю, 1 гемангіома — навпіл, ще 1 гемангіома (парамамарної локалізації) протягом 1 року залишається без змін.

Після закінчення терапії пропранололом у багатьох випадках візуалізувалися телеангіектазії в поверхневих шарах шкіри, котрі в багатьох випадках продовжували зменшуватися після відміни пропранололу або були видалені (в 61 дитині) повністю та безслідно за допомогою діодного лазера з довжиною хвилі 940 нм в імпульсному режимі роботи з отриманням шкіри, яка практично не відрізняється від нативної та неушкодженої. Віддалений результат оцінено через 3—24 міс після припинення лікування (залишковий об'єм — від 0 до 15 %). Рецидиви були в 3 дітей через 1,5, 2,5 та 3 міс після лікування, яке поновлено з досягненням повної регресії ураження у 2 дітей через 6 міс, в 1 дитини — через 12 міс.

Істотних порушень стану здоров'я дітей, пов'язаних із прийомом препарату, не зареєстровано.

Слід зазначити, що у 23 дітей із групи терапії пропранололом були попередні спроби лікування іншими методами, які не дали позитивного результату (оперативне втручання, внутрішньотканинне введення гормональних препаратів або склерозантів, лазерний, радіохвильовий, надвисокочастотний та кріовплив, прошивання судин, близькофокусна рентгенотерапія — як монопливи, так і в комбінаціях). Неадекватні з погляду доцільності застосування та можливостей методи призвели до незворотних негативних наслідків (рубців, які спотворюють, порушень конфігурації



■ **Рис. 4.** Дівчинка С. Природна трансформація гемангіоми: А — 1,5 міс; Б — 2 міс; В, Г — 6 міс; Д — 1 рік; Е — 3 роки 10 міс

нормальних анатомічних структур, недостатності лицьового нерва), що залишилися в дітей після повного виліковування гемангіом за допомогою запропонованої комбінованої методики.

З початком лікування в дітей відбувалася миттєва зупинка зростання гемангіом із лавиноподібним процесом регресії в усіх лікувальних групах (рис. 3).

Отже, продемонстровано спроможність пропранололу інгібувати проліферацію та індукувати апоптоз ендотеліальних клітин. Водночас механізми трансформації гемангіом, як природної, так й індукованої пропранололом, достатньо не з'ясовані. Чому та як змінюється співвідношення факторів росту у тканинах та як вони втрачають біологічно активні речовини, що відбувається із внутрішньо- та зовнішньоклітинними ензимними системами та міжклітинним матриксом, завдяки яким механізмам відбувається облітерація судин, гинуть та розсмоктуються ендотеліоцити з повним відновленням ушкодженої шкіри — теми подальших наукових розробок.

Клінічні приклади

Дівчинка С. Ілюстрація класичного перебігу ДГ. Одразу після народження була судинна мітка у вигляді подряпини. У 3 тижні — спроба лазерної корекції, без ефекту. Після 3,5 років інволюція продовжується (рис. 4).

Дівчинка Г., мешканка іншої області. Швидко зростання сегментарної гемангіоми. Спроба щелепно-лицевих хірургів за місцем проживання зупинити проліферацію шляхом введення склерозантів та прошивання судин не мала успіху, але викликала обширні некрози м'яких тканин обличчя. Чудовий результат терапії пропранололом — ознаки гемангіоми через 3 міс відсутні,

але зберігаються рубці, які спотворюють (рис. 5).

Під час проведення дослідження ми переконалися в тому, що інволютують усі ДГ. У більшості випадків вони зникають безслідно. Переважна більшість гемангіом у період проліферації не становлять загрози здоров'ю та життю немовлят глобально і не потребують лікування.

Вважаємо невиправданою поширену в Україні надмірну лікувальну активність щодо ДГ, яка пов'язана із нанесенням непотрібної психологічної травми дитині, із заповіданням фізичних страждань (болю), формуванням рубців, деформацій, змінами контуру поверхні та кольору шкіри. Необхідно враховувати також витрати на матеріально-технічне забезпечення медичних втручань.

Лікувальна стратегія щодо ДГ в Україні потребує перегляду, упорядкування та затвердження стандартів.

У зв'язку із несхожістю гемангіом за розмірами, локалізацією, ризиком виникнення ускладнень, функціональними та косметичними ризиками вибір тактики має бути диференційованим.

Проведене нами дослідження підтверджує правомірність прийнятої у світі практики спостереження неускладнених гемангіом невеликих розмірів, розташованих в області тулуба, кінцівок, волосистої частини голови, а також дрібних поверхневих гемангіом без швидкого зростання інших локалізацій.

Відносно ускладнених гемангіом і таких, що мають певні функціональні та косметичні ризики, дуже високою ефективністю відзначилася системна терапія пропранололом у пацієнтів віком до 1,5 року. Метод доступний, комфортний для дітей та батьків, безболісний. Доповнений лазерним



■ **Рис. 5.** Дівчинка Г. Еволюція гемангіоми до та в процесі терапії пропранололом: А — 3 доби; Б, В — 3 міс; Г — 3,5 міс, початок лікування; Д — 4 доби лікування; Е — 3 міс лікування

впливом, він дає можливість повністю видалити складні гемангіоми з чудовим функціональним та косметичним результатом.

Висновки

Розвиток дитячих гемангіом характеризується детермінованістю та унікальністю з короткою проліферативною фазою (досягнення 80 % від максимального об'єму в перші 2—3 міс життя), плато (орієнтовно між 7 та 12 міс) та інволюцією

в 100 % випадків. Зафіксовано відсутність об'ємного компонента у 2—2,5 року з плоскими телеангіектатичними залишками у шкірі.

Пропранолол у дозі 2—2,5 мг/кг/добу у разі внутрішнього застосування індукує стрімку інволюцію дитячих гемангіом у 100 % випадків без суттєвих побічних явищ або ускладнень.

Лікування потребують лише проблемні гемангіоми. Метод вибору — системна терапія пропранололом.

Література

1. Дементьєва Н.А. Пропранолол у лікуванні проблемних гемангіом у дітей // Український журнал дерматології, венерології, косметології.— 2011.— № 2 (41).— С. 77—81.
2. Дементьєва Н.А., Дігтяр В.А., Гладкий О.П. та ін. Застосування пропранололу в лікуванні гемангіом складних локалізацій у дітей // Клиническая онкология.— 2011.— № 3 (3).— С. 57—60.
3. Дементьєва Н.А., Дігтяр В.А., Хитрик О.Л. та ін. Спосіб лікування гемангіом у дітей // Патент на Винахід UA 100325 C2. Публікація відомостей про видачу патенту 10.12.2012, Бюл. № 23.
4. Пашенко Ю.В., Пионтовская О.В., Виварчук В.П. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей // Хирургия дитячого віку.— 2013.— № 1 (38).— С. 32—36.
5. Azzopardi S., Wright T.C. Novel strategies for managing infantile hemangiomas: a review // Ann. Plast. Surg.— 2012.— Vol. 68 (2).— P. 226—228.
6. Buckmiller L.M., Munson P.D., Dyamenahalli U. et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center // Laryngoscope.— 2010.— Vol. 120.— P. 676—681.
7. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet Beth A. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management // Pediatrics.— 2010.— Vol. 126 (6).— P. 1589—1593.
8. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander Sh.F. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy // Pediatrics.— 2013.— Vol. 131 (2).— P. 99—108.
9. Cremer H. Hämangiome: Klassifizierung und therapieempfehlungen // Pädiatrie hautnah.— 2009.— Vol. 21 (2).— P. 133—146.
10. Dickison P., Christou E., Wargon O.A. Prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors // Pediatr. Dermatol.— 2011.— Vol. 28 (6).— P. 663—669.
11. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference // Pediatrics.— 2013.— Vol. 131 (1).— P. 128—140.

12. Hogeling M., Adams S., Wargon O.A. Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas // *Pediatrics*.— 2011.— Vol. 128 (2).— P. 259—266.
13. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358 (24).— P. 2649—2651.
14. Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J. et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report // *Pediatrics*.— 2009.— Vol. 124 (3).— P. 423—431.
15. Starkey E. Propranolol for Infantile Hemangiomas: a review // *Arch. Dis. Child.*— 2011.— Vol. 96.— P. 890—893.
16. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action // *Br. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 163.— P. 269—274.

О естественной и индуцированной пропранололом инволюции детских гемангиом

Н.А. Дементьева¹, В.И. Мамчур², В.А. Дегтярь²

¹КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница ДООС»

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель работы — сравнить естественную и индуцированную пропранололом инволюцию гемангиом у детей.

Материалы и методы. Группа динамического наблюдения — 58 детей (71 гемангиома); группа терапии пропранололом (2—2,5 мг/кг/сутки) в сочетании с лазерным воздействием по собственному протоколу — 106 детей (164 гемангиомы). Регистрировали объем гемангиом ежемесячно с рождения до 24 мес жизни, а также перед началом лечения, через 1, 2, 3 сут, 1 и 2 нед.

Результаты и обсуждение. Продемонстрирована «запрограммированность» биологии детских гемангиом с конечной инволюцией независимо от размера или подтипа (максимальный размер зафиксирован в 7 мес, явная инволюция — с 15—18 мес). С началом лечения в 100 % случаев мгновенно останавливался их рост с лавинообразной регрессией: через 2 нед объем составил (48 ± 1) % (p < 0,05), через 1 мес — (34 ± 2) % (p < 0,05), через 6 мес — (6 ± 1) % (p < 0,05) от начального без существенных отклонений в состоянии здоровья детей. Мелкие сосудистые остатки удалены полностью и бесследно у 61 ребенка с помощью диодного лазера.

Выводы. Развитие детских гемангиом детерминировано с пролиферативной фазой (достижение 80 % от максимального объема в первые 2—3 мес жизни), плато (ориентировочно между 7 и 12 мес) и инволюцией в 100 % случаев. Зафиксировано отсутствие объемного компонента в 2—2,5 года с наличием телеангиэктазий в коже. Пропранолол в дозе 2—2,5 мг/кг/сутки внутрь индуцирует стремительную инволюцию детских гемангиом в 100 % случаев без существенных побочных явлений или осложнений. В лечении нуждаются только проблемные гемангиомы. Метод выбора — системная терапия пропранололом.

Ключевые слова: гемангиомы, инволюция, пропранолол, дети.

Hemangiomas in children: natural and propranolol induced involution

N.A. Dementieva¹, V.I. Mamchur², V.A. Digtyar²

¹ME «Dnipropetrovsk Regional Children Hospital, DRS»

²SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine»

The aim was to compare the natural and propranolol-induced involution of hemangiomas in children.

Materials and methods. Dynamic observation group included 58 children (71 hemangioma); Propranolol therapy group (2—2.5 mg/kg/day) in combination with laser action using own protocol — 106 children (164 hemangiomas). Hemangiomas volume was registered in children aged 0 - 24 months every month, before treatment and after 1, 2, 3 days, 1 week and 2 weeks.

Results and discussion. «Programmed» biology of infantile hemangiomas with finite involution, regardless of size or subtype (maximum volume was registered in children aged 7 months, clear involution — from 15—18 months) was demonstrated. Hemangiomas growth was immediately stopped with avalanche-like regression in 100 % since treatment beginning: in 2 weeks volume was (48 ± 1) %, in 1 month — (34 ± 2) %, after 6 months — (6 ± 1) % of the initial without significant abnormalities in children's health. Small vascular residues were removed entirely and completely using diode laser in 61 children.

Conclusions. The infant hemangiomas development was determined by proliferative phase (80 % of maximum volume in the first 2—3 months of life was achieved), a plateau (approximately between 7 and 12 months) and involution in 100 % cases. The volume component was absent in children of 2—2.5 years, with the presence of flat skin teleangiectasias. Propranolol in a dose of 2—2.5 mg/kg body weight/day orally induces rapid infant hemangiomas involution in 100 % cases without significant side effects or complications. Only problematic hemangiomas required treatment. The choice method is systemic propranolol-therapy.

Key words: hemangiomas, involution, propranolol, children.