

Застосування пропранололу у двомісячної дитини з великою кавернозною гемангіомою щоки



**Л.Ю. Гижа, О.М. Кулик,
Ю.В. Колівошка, Б.І. Гижа,
А.І. Карпів**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Мета роботи — проаналізувати клінічний випадок лікування пропранололом великої кавернозної гемангіоми щоки у двомісячної дитини та визначити ефективність цього методу лікування.

Матеріали та методи. У ЛОДКА «Охматдит» звернулися батьки двомісячної дівчинки С. зі скаргами на асиметрію обличчя через різко збільшену ліву щоку. На щоці візуалізувалася синюшна пляма з нечіткими контурами, діаметром приблизно 3,0 см, щільна під час пальпації. З боку слизової оболонки щоки була яскраво-червона пляма діаметром до 1,5 см, з нерівними чіткими краями, котра незначно виступала над поверхнею. Враховуючи розмір та локалізацію гемангіоми, яка спричиняла труднощі під час годування, прийнято рішення про застосування активної лікувальної тактики пропранололом.

Результати та обговорення. Ускладнень під час прийому пропранололу з боку серцево-судинної системи не було. Ехокардіографію проводили на 8 день прийому пропранололу та через 6 міс — патологічних змін не виявлено. Під час збільшення дози спостерігали падіння рівня цукру у крові (найнижчий показник становив 2,1 ммоль/л). Для запобігання гіпоглікемії дозу пропранололу збільшували поступово, після першого введення збільшеної дози у наступний прийом поверталися до попередньої кількості пропранололу з подальшим продовженням вищої дози. Відміну пропранололу здійснювали після повного зникнення гемангіоми, поступово зменшуючи дозу. Під час огляду через 1 міс рецидиву пухлини не виявлено.

Досягнуто позитивного результату лікування пропранололом дитини з кавернозною гемангіомою щоки, яка мала значні розміри та створювала проблеми під час годування. Слід наголосити на кращій тенденції до регресу пухлини відразу після призначення пропранололу та протягом перших двох місяців. Поступове наростання дози дає можливість регулювати кількість глюкози у крові та запобігти гіпоглікемії — стану, який часто виникає під час вживання пропранололу.

Висновки. Пропранолол — це високоефективна діюча речовина у лікуванні дитячих гемангіом, яку варто застосовувати як засіб вибору, зокрема в терапії новоутворень критичних локалізацій.

Ключові слова: гемангіома, діти, пропранолол.

Усі судинні аномалії з 1996 р. прийнято розділяти на судинні пухлини (гемангіоми, гемангіоендотеліоми, ангиобластоми) та мальформації (вади розвитку: капілярні, венозні, артеріальні, лімфатичні, змішані), згідно з класифікацією, прийнятою Міжнародним товариством з вивчення судинних аномалій (International Society for the Study

Стаття надійшла до редакції 8 листопада 2014 р.

Кулик Олена Миколаївна, д. мед. н., доцент кафедри дитячої хірургії
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Тел. (044) 516-80-92

of Vascular Anomalies, ISSVA). Класифікація основана на результатах науково-дослідницьких робіт, проведених Mulliken і Glowacki в 1982 р., які показали принципову різницю між цими двома групами судинних захворювань [11, 19, 21].

Найчастіше у новонароджених та дітей раннього віку зустрічаються дитячі гемангіоми, за даними різних авторів, їх поширеність становить від 0,3 до 10 %. Більшість гемангіом візуалізуються одразу після народження, частина діагностується протягом першого місяця життя. Ці доброякісні пухлини зумовлені ендотеліальною гіперплазією, яка у своєму розвитку проходить дві стадії — проліферації та інволюції. Під час виявлення гемангіома може мати вигляд від дрібної червоної чи синюшної крапки до значної ділянки ураження. Протягом 2—6 міс відбувається її збільшення, після чого гемангіома сповільнює свій ріст і поступово зникає (з'являються світліші ділянки у вигляді острівців). Зазвичай рання спонтанна інволюція відбувається на першому році життя дитини, тому більшість гемангіом дитячого віку лікування не потребують [1, 2, 9, 12, 14]. Другі за частотою серед судинних уражень у дітей цієї вікової групи — судинні мальформації — це вроджені вади розвитку судин, які виникають у процесі ембріогенезу та ніколи не зникають самостійно [7, 13, 26]. Важливе правильне визначення діагнозу, адже лікарська тактика при гемангіомах та судинних мальформаціях кардинально різна.

Незважаючи на доброякісний перебіг та високий відсоток самостійного регресу дитячих гемангіом, деякі з них потребують лікування. До таких належать ускладнені (кровоточиві, звирозковані) та гемангіоми, інтенсивний ріст яких призводить до вираженого косметичного дефекту чи функціональних порушень відповідних анатомічних ділянок.

У практиці дитячої хірургії застосовують різні варіанти лікування гемангіом, зокрема хірургічне висічення, лазерну хірургію та криодеструкцію. Проте інвазивні втручання в більшості хворих не давали бажаного результату, зокрема у випадках локалізації гемангіом на складних анатомічних ділянках, і часто призводили до грубих косметичних дефектів та інвалідизації [2, 6, 7, 13, 22]. Серед консервативних методів, які спричиняють гальмування ангиогенезу, донедавна найчастіше використовували кортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон) у дозі 2—4 мкг/кг на добу. Повного регресу пухлини досягали лише у 2 % дітей. В основному гормональна терапія призупиняла ріст гемангіоми. Рідше застосовують інтерферон- α_2 та цитостатичні препарати (вінкристин та циклофосфамід), здебільшого як другу лінію терапії [3—5, 23, 24]. Усі перераховані препарати викликають низку побічних ефектів та небажані наслідки. Зокрема, системна терапія кортикостероїдами може спричинити психоемоційні розлади, недостатність кори наднирників, гіпертензію, імуносупресію та кровотечі шлунково-кишкового тракту,

а тривале застосування інтерферону — спастичну диплегію, лихоманку, підвищення трансаміназ. Цитостатичні препарати, попри свій хороший терапевтичний ефект, володіють мієлотоксичністю та можуть спричинити нейропатії (сенсорно-рухові розлади, судоми, порушення чутливості) [2, 8, 20, 23].

З 2008 р. у світі в лікуванні дитячих гемангіом почали широко використовувати неселективний β -адреноблокатор — пропранолол. Тенденцію до різкого зменшення гемангіоми під час його застосування виявлено випадково в дитячій клініці Бордо (Франція) у 2007 р. У новонародженій дитини на тлі лікування гемангіоми кортикостероїдами розвинулась кардіоміопатія, було призначено пропранолол і через кілька днів виявлено інтенсивний регрес пухлини. Після цього випадку проведено низку досліджень та описано 100 % терапевтичний ефект під час застосування пропранололу в лікуванні дитячих гемангіом [16—18, 25]. Рекомендована початкова доза становить 0,5 мг/кг на добу з подальшим щоденним її збільшенням на 0,5 мг, доводячи до терапевтичної дози — 2—3 мг/кг. Під час вживання пропранололу можливий розвиток певних ускладнень, зокрема брадикардії, гіпотензії, гіпоглікемії, бронхоспазму та алергічних реакцій.

Механізм впливу пропранололу на дитячі гемангіоми до кінця не вивчений, проте його позитивну дію доведено в роботах та публікаціях багатьох вітчизняних і закордонних авторів. Існує версія, згідно з якою β -адреноблокатори пригнічують активацію ангиогенних факторів (основного фактора росту фібробластів та фактора росту ендотелію судин), блокуючи проліферацію та викликаючи апоптоз ендотеліальних клітин [1, 6, 10, 15, 17, 18, 27].

Мета роботи — проаналізувати клінічний випадок лікування пропранололом великої кавернозної гемангіоми щоки у двомісячної дитини та визначити ефективність цього методу лікування.

Матеріали та методи

У ЛОДКЛ «Охматдит» звернулися батьки двомісячної дівчинки С. зі скаргами на асиметрію обличчя через різко збільшену ліву щоку. Зі слів мами, вона у 1,5 міс помітила плямку білого кольору діаметром 0,3 см на лівій щоці, через 5 днів на слизовій оболонці тієї ж щоки з'явилося кілька яскраво-червоних плямок, які невдовзі злилися між собою. Утворення на щоці набуло синюшного кольору і почало різко збільшуватися в розмірах протягом 2 тиж, дитина стала неспокійною, особливо помічали дискомфорт при смоктанні. Під час огляду лівій щоки виявлено збільшення її в розмірах відносно контрлатеральної за рахунок внутрішньотканинного новоутворення (рис. 1). На щоці візуалізується синюшна пляма з нечіткими контурами, діаметром приблизно 3,0 см, щільна при пальпації. З боку слизової оболонки щоки була яскраво-червона пляма діаметром до 1,5 см,



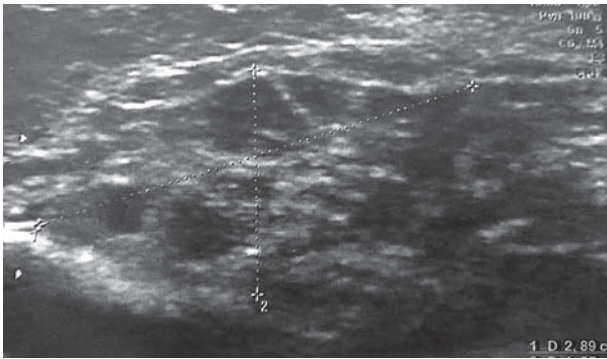
■ Рис. 1. Гемангіома дитини С., 2 міс, до лікування



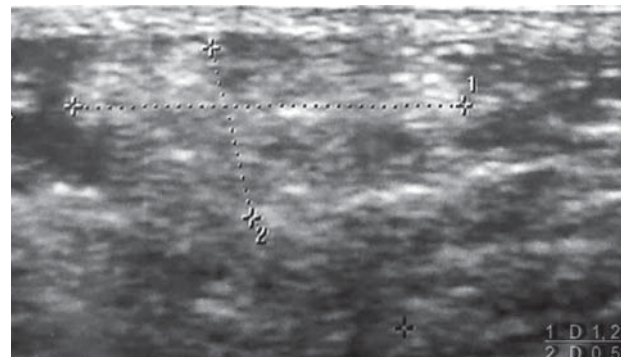
■ Рис. 2. Гемангіома через 2 міс лікування



■ Рис. 3. Гемангіома після закінчення лікування



■ Рис. 4. УЗД щоки до початку лікування



■ Рис. 5. УЗД щоки через 6 міс лікування

з нерівними чіткими краями, котра незначно виступала над поверхнею. Враховуючи розмір та локалізацію гемангіоми, яка спричиняла труднощі під час годування, прийнято рішення про застосування активної лікувальної тактики пропранололом. Дитину госпіталізовано, проведено комплексне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів та щоки, нейросонографію, електрокардіографію, ехокардіографію), отримано консультацію педіатра та кардіолога, протипоказань до застосування пропранололу не виявлено.

Результати та обговорення

Лікування розпочато з дози 0,5 мг/кг на добу, розділеної на 3 прийоми. Двічі на день проводили моніторинг частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та рівня цукру у крові. На 2 день дозу збільшено до 1 мг/кг. Подальше збільшення дози на 0,5 мг/кг здійснювали через 2—3 доби у зв'язку з тенденцією до гіпоглікемії після підвищення дози пропранололу, тобто на 4 день — 1,5 мг/кг, а з 7 доби — 2 мг/кг. На 10 добу дитину виписали на амбулаторне лікування зі стабільними показниками гемодинаміки та цукру у крові. Перерахування дози проводили 1 раз на місяць, відповідно до збільшення маси тіла дитини.

Результат лікування оцінювали на основі клінічного огляду та УЗД щоки. На 8 день лікування у

дитини помічено позитивну динаміку: утворення на щоці почало зменшуватися, стало менш напружене, асиметрія зменшилась, на гемангіомі з боку слизової оболонки з'явилися світлі острівці. Під час огляду через 2 міс не виявлено асиметрії обличчя, синюшна пляма на щоці зменшилася вдвічі, на слизовій оболонці щоки гемангіоми не було (рис. 2). У подальшому гемангіома зменшувалася з нижчою інтенсивністю. Терапія тривала 10 міс, до повного зникнення новоутворення (рис. 3).

На УЗД щоки до лікування помічено структурно неоднорідну ділянку розміром 2,89 × 1,57 см з посиленим кровоплином (рис. 4), на контрольному УЗД щоки (після 6 міс терапії) — ділянку підвищеної ехогенності розміром 1,23 × 0,52 см, однорідну, з чіткими краями (рис. 5).

Ускладнень під час прийому пропранололу з боку серцево-судинної системи не було. Ехокардіографію проводили на 8 день прийому препарату та через 6 міс — патологічних змін не виявлено. Під час збільшення дози спостерігали падіння рівня цукру у крові (найнижчий показник становив 2,1 ммоль/л). Для запобігання гіпоглікемії дозу пропранололу збільшували поступово, після першого введення збільшеної дози у наступний прийом поверталися до попередньої кількості пропранололу з подальшим продовженням вищої дози.

Відміну пропранололу здійснювали після повного зникнення гемангіоми, поступово зменшую-

чи дозу — в 11,5 міс. Під час огляду через 1 міс рецидиву пухлини не помічено.

Проаналізувавши цей випадок, спостерігаємо позитивний результат лікування пропранололом дитини з кавернозною гемангіомою щоки, яка досягла значних розмірів та створювала проблеми під час годування. Слід наголосити на кращій тенденції до регресу пухлини відразу після призначення пропранололу та протягом перших двох місяців. Поступове наростання

доз дає можливість регулювати кількість глюкози у крові та запобігти гіпоглікемії — стану, який часто виникає під час вживання пропранололу.

Висновки

Отже, пропранолол — це високоефективна діюча речовина у лікуванні дитячих гемангіом, яку варто застосовувати як засіб вибору, зокрема в терапії новоутворень критичних локалізацій.

Література

- Дементьева Н.А. Пропранолол у лікуванні проблемних гемангіом у дітей // Український журнал дерматології, венерології, косметології.— 2011.— № 2 (41).— С. 77—81.
- Пашенко Ю.В., Вивчарук В.П., Пашенко К.Ю. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения // Медицина неотложных состояний.— 2011.— № 6 (37).— С. 13—19.
- Baumann N., Burke D., Smith R.J. Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant α -2a interferon // Otolaryngol. Head. Neck. Surg.— 1997.— Vol. 117.— P. 99—110.
- Bennett M.L., Fleischer A.B., Chamlin S.L. et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation // Arch. Dermatol.— 2001.— Vol. 137 (9).— P. 1208—1213.
- Bruckner A., Frieden I. Hemangiomas of infancy // J. Am. Acad. Dermatol.— 2003.— Vol. 48.— P. 477—493.
- Dubois J., Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group // Pediatr. Radiol.— 1999.— Vol. 29.— P. 879—893.
- Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations // J. Dermatol.— 1997.— Vol. 24.— P. 701—710.
- Ezekowitz R., Mulliken J., Folkman J. Interferon α -2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy // N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 326 (22).— P. 1456—1463.
- Fisman S., Mulliken J. Haemangioma and vascular malformations of infancy and childhood // Paediatric Surg.— 1993.— Vol. 40.— P. 1177—1200.
- Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 333.— P. 1757—1763.
- Garzon M., Enjolras O., Frieden J. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association // J. Am. Acad. Dermatol.— 2000.— Vol. 42.— P. 275—279.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E. et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment // Pediatrics.— 2006.— Vol. 118.— P. 882—887.
- Khunger N. Vascular anomalies in the neonate: Dilemmas in management // J. Neonatology.— 2008.— Vol. 22.— P. 41—48.
- Kilcline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature // Pediatr. Dermatol.— 2008.— Vol. 25.— P. 168—173.
- Lawley L., Siegfried E., Todd J. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations // Pediatr. Dermatol.— 2009.— Vol. 26.— P. 610—614.
- 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.
- Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences // Ann. Dermatol. Venereol.— 2008.— Vol. 135 (12).— P. 860—862.
- Leboulanger N., Fayoux P., Teissier N. et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience // Int. J. Ped. Otorhinolaryng.— 2010.— Vol. 74 (11).— P. 1254—1257.
- Marler J.J., Mulliken J.B. Current management of hemangiomas and vascular malformations // Clin. Plast. Surg.— 2005.— Vol. 32.— P. 99—116.
- Michaud A.P., Bauman N.M., Burke D.K. et al. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon- α // Laryngoscope.— 2004.— Vol. 114 (7).— P. 1231.
- Mulliken J., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // Plast. Reconstr. Surg.— 1982.— Vol. 69 (3).— P. 412—422.
- Ni N., Wagner R., Langer P. et al. New developments in the management of periorbital capillary hemangioma in children // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.— 2010.— Vol. 21.— P. 269—275.
- Perez J., Pardo J., Gomez C. Vincristine— an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas // Acta Oncologica.— 2002.— Vol. 41 (2).— P. 197—199.
- Pope E., Krafchik B.R., Macarthur C. et al. Oral versus highdose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial // Pediatrics.— 2007.— Vol. 119.— P. 1239—1247.
- Sans V., de la Roque E.D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report // Pediatrics.— 2009.— Vol. 124 (3).— P. 423—431.
- Wisnicki J. Haemangiomas and vascular malformations— Overview // Ann. Plast. Surg.— 1984.— Vol. 12.— P. 41—59.
- Zimmermann A.P., Wiegand S., Werner J.A. et al. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryng.— 2010.— Vol. 74.— P. 338—342.

Использование пропранолола у двухмесячного ребенка с большой кавернозной гемангиомой щеки

Л.Ю. Гыжа, Е.Н. Кулик, Ю.В. Коливошка, Б.И. Гыжа, А.И. Карпив

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Цель работы — проанализировать клинический случай лечения пропранололом большой кавернозной гемангиомы щеки у двухмесячного ребенка и определить эффективность этого метода лечения.

Материалы и методы. В ЛОДКБ «Охматдет» обратились родители двухмесячной девочки С. с жалобами на асимметрию лица из-за резко увеличенной левой щеки. На щеке визуализировалось большое синюшное пятно с нечеткими контурами, диаметром около 3,0 см, твердое при пальпации. Со стороны слизистой оболочки щеки визуализировалось ярко-красное пятно диаметром до 1,5 см, с неровными четкими краями, которое незначительно выступало над поверхностью. Учитывая размер и локализацию гемангиомы, которая создавала трудности во время кормления, принято решение об использовании активной лечебной тактики пропранололом.

Результаты и обсуждение. Осложнений во время приема пропранолола со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Эхокардиографию проводили на 8 день приема пропранолола и через 6 мес — патологических изменений не обнаружено. При увеличении дозы наблюдали падение уровня сахара в крови (самый низкий показатель составлял 2,1 ммоль/л).

Для предотвращения гипогликемии дозу пропранолола увеличивали постепенно. Причем после первого введения увеличенной дозы в следующий прием возвращались к предыдущему количеству пропранолола с последующим продолжением высшей дозы. Отменили использование пропранолола после полного исчезновения гемангиомы, постепенно уменьшая дозу. Во время осмотра через 1 мес рецидив опухоли не обнаружен.

Достигнут положительный результат лечения пропранололом ребенка с кавернозной гемангиомой щеки, которая имела значительные размеры и создавала проблемы во время кормления. Необходимо отметить лучшую тенденцию к регрессу опухоли сразу же после начала использования пропранолола и на протяжении первых двух месяцев. Постепенное увеличение дозы позволяет регулировать концентрацию глюкозы в крови и избежать гипогликемии — состояния, которое часто возникает при использовании пропранолола.

Выводы. Пропранолол является высокоэффективным действующим веществом в лечении детских гемангиом, которое рекомендуется использовать как средство выбора, особенно в терапии новообразований критических локализаций.

Ключевые слова: гемангиома, дети, пропранолол.

Propranolol application in two months old infant with a large cavernous cheek hemangioma

L.Y. Gyzha, O.M. Kulyk, Y.V. Kolivoshka, B.I. Gyzha, A.I. Karpiv

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The aim — to analyze the clinical case of large cheek cavernous hemangioma treatment by propranolol in a two-month old infant and determine the effectiveness of the treatment.

Materials and methods. Parents of two-months old girl complained of a facial asymmetry because of markedly enlarged left cheek. There was a big bluish spot with vague outlines, 3 cm diameter, hard on palpation. On the mucous membrane side there was a bright red spot, 1,5 cm diameter with rough sharp outlines and slightly projecting above the surface. Considering hemangioma size and location, which caused complication for feeding, it was made a decision on active propranolol therapy application.

Results and discussion. There were no cardiovascular complications during propranolol therapy. Echocardiography was performed on the 8th day of the therapy and after 6 months. Pathological changes were not detected. Blood glucose level decreasing (the lowest level was 2,1 mol/l) was observed at the dosage increasing. In order to prevent hypoglycemia propranolol dosage was increased gradually. After the first increased dose intake the child was given the previous propranolol dose with the following dose increasing. Abolition of propranolol was carried out after the complete disappearance of emangioma, gradually reducing the dose. On examination 1 month later after the treatment tumor recurrence was not observed.

After analyzing the present case, we observed a positive outcome of propranolol therapy for a child with cavernous cheek hemangioma which reached a considerable size and caused feeding complications. We noted the tendency to tumor regression immediately after the therapy onset and during the first two months. Gradual dose increasing allows to regulate the amount of glucose in the blood and prevent hypoglycemia, a condition that often occurs when propranolol is used.

Conclusions. Thus, propranolol is a highly effective drug in the treatment of hemangiomas in children, which should be used as the method of choice, especially in the treatment of critical location tumors.

Key words: hemangioma, children, propranolol.