

Медикаментозне лікування дитячих гемангіом щелепно-лицевої ділянки

The Medicamentous Therapy of Infantile Hemangioma in Maxillofacial Area

Харьков Л.В.^{1,2}, член-кор., д.мед.н., проф.,
Яковенко Л.М.², д.мед.н., проф.,
Кисельова Н.В.², ас.

¹Національна академія
медичних наук України

²Національний медичний університет

ім. О.О. Богомольця

Kharkov L.V.^{1,2}, Yakovenko L.N.²,

Kyselova N.V.²

¹National Academy of Sciences of Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University

Адреса для кореспонденції:

Харьков Леонід Вікторович

e-mail: admin@r-horse.ru.kiev.ua

Мета: Оцінити результати ефективності лікування гемангіом щелепно-лицевої ділянки у дітей із застосуванням системних кортикостероїдів або протівірусних препаратів, не-селективних β -адреноблокаторів залежно від їх комбінації та терміну лікування. **Методи:** Групу дослідження з медикаментозним лікуванням становили 32 дитини віком від 1 місяця до 1 року з гемангіомами обличчя: 18-ти дітям провели стероїдну терапію, 3-м — протівірусну терапію препаратом Інtron-A, 9 дітей лікували неселективними β -адреноблокаторами (Анаприлін), для 2-х дітей застосовували комбіноване лікування. **Результати:** Стабільного результату припинення росту гемангіоми після першого курсу застосування кортикостероїдів досягли лише в 11 (61%) дітей, які щоденно приймали препарат, у 6 дітей (33%) ріст припинився після 2-х курсів, в 1 дитини (6%) — після 3-х курсів, які проводили з перервою один місяць. У двох випадках гормонорезистентних новоутворень додатково застосовували препарат Інtron-A. При прийомі Анаприліну клінічні ознаки гемангіоми зникли у 2-х дітей, динамічний регрес простежували у 5-ти дітей. Лікування ще 2-х дітей триває досі (4-й місяць курсу). **Висновок:** Порівнюючи ефективність лікування, термін застосування, побічні дії препаратів та можливість їх ліквідації в обмежені строки встановили, що найефективнішим та найбезпечнішим є застосування препарату Анаприлін.

Ключові слова: дитячі гемангіоми, кортикостероїди, протівірусні препарати, неселективні β -адреноблокатори.

Purpose: Evaluate the effectiveness results of the infantile hemangioma treatment in maxillofacial area in children with the use of systemic corticosteroids or antiviral agents, non-selective β -blockers depending on the duration of treatment and their combinations. **Methods:** 32 children with infantile hemangioma included in the drug treatment group in ages from 1 month to 1 year. 18 children was used steroid therapy, 3 children — antiviral therapy Intron-A, 9 children was used non-selective β -blockers (Anaprilin), in the treatment of 2 children used combination treatment. **Results:** The stability results in stopping the growth of hemangiomas was achieved after the first course of corticosteroids only 11 (61%) patients who took the drug daily. In the 6th children (33%) growth stopped after 2 courses and 1 children's (6%) — 3 courses of corticosteroids management with a monthly break. Intron-A was used in two cases hormone-resistant tumors. receiving Clinical picture of the infantile hemangioma disappear when used anaprilin in 2 children, in 5th — traced its dynamic regression. Two children are on treatment (the 4th month course). **Conclusions:** Comparing the effectiveness treatment in the drug groups, take into term use, side effects of drugs and eliminate the possibility of a limited time determine, that anaprilin is the most appropriate and effective for use.

Key words: infantile hemangioma, corticosteroids, antiviral drugs, non-selective β -blockers.

ВСТУП

За класифікацією ISSVA дитячі гемангіоми — найпоширеніші в педіатричній практиці судинні пухлини, з якими народжується приблизно 5% дітей [6, 7, 9]. Найчастіше вони локалізуються у щелепно-лицевій ділянці (68–80%),

а також у декількох анатомічних ділянках (20%) [1, 6]. Дитячі гемангіоми проявляються проліферацією клітин ендотелію капілярів і мають свій цикл розвитку — первинні прояви, стадію інтенсивного розвитку, стадію початку інволюції, стадію вираженої інволюції та стадію резидуальних проявів. Ге-

мангіоми зазвичай виникають через декілька тижнів після народження дитини, активно збільшуються упродовж перших 5–6 місяців, мають вигляд червоної плями, у 4–5 місяців досягають 80% свого розміру. Інволюція проходить повільніше, упродовж року. Початковими ознаками регресу є

зміна кольору з яскраво-червоного на блідий у центрі новоутворення, з поширенням до краю. Багато пухлин регресують самостійно, що зазначено у літературі (повну інволюцію спостерігають у 50% дітей віком до 5 років, у 70% дітей 7-ми років та у 90% дітей 9-ти років), згідно з останніми дослідженнями гемангіоми зникають, коли дитині виповнюється 3,5 роки [2, 3, 8]. Після інволюції судинного компонента залишкова маса складається з фіброзної і жирової тканин, тому при значних розмірах шкіра часто залишається розтягнутою, тістоподібною. Незважаючи на те, що значна частина дитячих гемангіом під час активного росту становлять функціональну загрозу, спотворюють обличчя, виразкуються, своєчасне втручання важливо мінімізувати, щоб запобігти негативному результату та рубцюванню [4, 5]. Терапевтична дія глюкокортикоїдів, інтерферону- α та Пропранололу (Анаприліну) з групи неселективних β -адреноблокаторів у лікуванні дитячих гемангіом полягає у пригніченні секреції ангіогенних факторів росту ендотелію судин та індукції апоптозу ендотеліальних клітин. Ці властивості медикаментозних засобів дозволяють використовувати їх для блокування росту новоутворення. Мета роботи – оцінити результати ефективності лікування гемангіом щелепно-лицевої ділянки у дітей із застосуванням системних кортикостероїдів або противірусних препаратів, неселективних β -адреноблокаторів залежно від їх комбінації та терміну лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Медикаментозно лікували гемангіоми у 32 дітей віком від 1 місяця до 1 року. Спостерігали їх швидкий ріст, збільшення розміру на 1–1,5 см упродовж місяця. На момент звернення у 6 пацієнтів площа ураження становила до

10 см³, у 26 пацієнтів – понад 10 см³ з охопленням 2–3 анатомічних ділянок (табл. 1). Стероїдну терапію проводили у 18 дітей. Щоденна добова доза Преднізолону у комбінації з препаратами калію становила 3–5 мг/кг, Метилпреднізолону – 4 мг/кг упродовж 3-х тижнів, з поступовою відміною протягом 2–3 тижнів. Добову дозу ділили на 2 прийоми: о 6 годині – 2/3 дози, о 9 – 1/3 дози. 3 курси прийому кортикостероїдів призначали одній дитині, 2 курси – 6 дітям та один курс – 11 дітям. Противірусну терапію провели трьом дітям. Для цього підшкірно 2–3 рази на тиждень через день вводили препарат Інtron-A з добовим дозуванням 1 млн МО, тривалість курсу становила 4–6 місяців. Двом дітям проводили комбіноване лікування, яке складалося з поєданого застосування гормональної терапії та противірусного препарату. У 9 дітей застосовували неселективні β -адреноблокатори (Анаприлін – 2 мг/кг щодня протягом 6 місяців, з поступовою відміною препарату).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медикаментозне лікування дітей віком до 1 року проводили з огляду на швидкий ріст гемангіом, поєдане ураження різних анатомічних ділянок, що призводило до порушення функцій дихання, смоктання, ковтання. Клінічна оцінка результатів полягала у спостереженні таких ознак регресії новоутворення як припинення росту і негативний симптом наповнення, зміна розміру та консистенції новоутворення, зменшення інтенсивності судинного малюнка на шкірі, інтенсивності кровотоку та щільності судин у ділянці ураження. Усі діти, яким проводили медикаментозне лікування, перебували під додатковим наглядом педіатра, невролога,

кардіолога через загрозу виникнення побічних ефектів під час системного лікування. При застосуванні гормональної терапії побічна дія проявляється тимчасовою недостатністю кори надниркових залоз, затримкою росту, зниженням імунітету, виникненням вторинних ознак катаракти, підвищенням артеріального тиску, патологією шлунково-кишкового тракту, набряком Квінке. Тому обов'язковим був контроль артеріального тиску, кортизолу, адренкортикотропного гормону до, під час і після лікування. Застосування α -інтерферону може призвести до спастичної диплегії, лихоманки на початку лікування, анемії, нейтропенії, підвищення ниркових трансаміназ. Побічними ефектами Пропранололу є синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада), аритмія, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, гіпоглікемія, порушення функції печінки (темна сеча, жовтушність склер або шкіри, холестаза). З огляду на це, контроль частоти серцевих скорочень проводили щодня, артеріального тиску – щотижня, ЕКГ – щомісяця, холтерівський моніторинг ЕКГ виконували при збільшенні дозування препарату. Протипоказання до застосування кортикостероїдів – важкі форми цукрового діабету, хвороба Іценка-Кушинга, недостатність кровообігу III стадії, гострий ендокардит, нефрит, остеопороз, сифіліс, активна форма туберкульозу. Препарат Інtron-A протипоказаний пацієнтам з автоімунними захворюваннями, декомпенсованою серцевою недостатністю, важкими формами аритмії, епілепсією, порушеннями функцій центральної нервової системи. Протипоказанням до застосування неселективних β -адреноблокаторів є синусова брадикардія (<50), часткова або повна АВ-блокада, гіпотензія, бронхіальна астма, облітеруючі захворювання периферичних судин. При виборі кортикостероїдних препаратів



Мал. 1. Дитина С. із гемангіомою обличчя на етапі лікування (2 курси гормональної терапії та 1 курс протівірусної терапії) та усунення деформації нижньої губи: а — дитина, 7 міс., стадія активного росту; б — дитина 1,7 року, стадія інволюції; в — дитина 4,5 роки, стадія редувальних проявів



Мал. 2. Дитина З. з гемангіомою обличчя: а — віком 3 місяці на стадії первинних проявів; б — віком 2 роки після курсу Анаприліну

враховували тривалість лікувальної дії, глюкокортикоїдну та мінералокортикоїдну активність. При щоденному прийомі або альтернуючому лікуванні (через день) використовували тільки кортикостероїди короткотривалої дії, оскільки після прийому препарату гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь пригнічується на 12–36 годин. Глюкокортикоїдна активність Метилпреднізолону, порівняно з Преднізолоном, на 20% вища, мінералокортикоїдна активність майже відсутня. Прийом ліків призначали у ранкові години з урахуванням ритму секреції природних глюкокортикоїдів і найменшого пригнічувального впливу екзогенних кортикостероїдів на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (мал. 1). Кортикостероїдну терапію *per os* отримували 18 дітей віком 2–3 місяці та 2 дитини віком 10 місяців. Лікувальний ефект спостерігали у всіх дітей на

другому тижні, після першого курсу прийому препаратів. Стабільного результату припинення росту гемангіоми після першого курсу лікування кортикостероїдами досягли тільки в 11 (61%) дітей, які щоденно приймали препарат. Після альтернуючої схеми лікування ріст пухлин у дітей поновлювався із відміною препарату. Повторно курс кортикостероїдної терапії призначали усім дітям, але зі щоденним прийомом ліків. Припинення росту гемангіоми досягли у 6 дітей (33%) після 2-х курсів і в однієї дитини (6%) — після 3-х курсів прийому кортикостероїдів, які проводили з перервою один місяць. Оскільки під впливом глюкокортикоїдів виникає гіперглікемія, затримання в організмі натрію і води на тлі втрати калію та виведення кальцію, підвищується продукція кортизолу та адренкортикотропного гормону, ці показники крові контролювали на усіх

етапах лікування. Показники електролітів крові (K, Na) були у нормі, у 2-х дітей показники глюкози крові становили від 6,7 до 7,6 ммоль/л (N до 1 року — 2,5–4,7 ммоль/л), у 3-х дітей показники кортизолу коливались від 25 до 68 мкг/дл (N — 3–21 мкг/дл), в 1 дитини спостерігали підвищений вміст адренкортикотропного гормону — 136 пг/мл (N — 8,3–57,8 пг/мл). Через місяць повторно проводили аналізи, показники коливались в межах норми. Під час курсу кортикостероїдної терапії у 8 дітей спостерігали емоційну лабільність, яка проявлялася дратівливістю, у 5 дітей — диспептичні явища, у 4 дітей — підвищення апетиту та збільшення маси тіла. Ці прояви зникали після відміни кортикостероїдів. Протівірусну терапію призначали трьом дітям. Після трьох місяців прийому препарату Інtron-A у 4-місячної дитини з гемангіомою у привушно-жуваль-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за локалізацією гемангіоми та типом медикаментозного лікування

Локалізація/тип медикаментозного лікування	Кортикостероїдна терапія	Противірусна терапія	Змішане лікування	Неселективні β-адреноблокатори (Анаприлін)
Привушно-жувальна, завушна, защелепна ділянки	13	2	1	1
Підчочномкова, щічна ділянки	2	—	—	2
Верхня/нижня губа	1	—	—	1
Брівна, параорбітальна ділянки	1	—	—	1
Підборідна ділянка	1	—	—	1
Привушно-жувальна ділянка, нижня губа, дно порожнини рота, язик	—	1	—	—
Навкологлотковий простір, корінь язика	—	—	1	—
Півобличчя	—	—	—	3
Разом	18	3	2	9

них ділянках та ділянках нижньої губи, дна порожнини рота та язика спостерігали регресування новоутворення у привушних ділянках і припинення росту в ділянках щік і нижньої губи. У 2 дітей в привушній ділянці через 6 місяців після прийому препарату простежували ознаки регресії новоутворення, припинення росту і негативний симптом наповнення.

Введення α-інтерферону може мати побічні дії: ознаки грипу, тремор, сонливість, шлунково-кишкові розлади. Після другої або третьої ін'єкції спосте-

рігали підвищення температури тіла лише до 38 °С, яка утримувалась упродовж двох днів. Опису інших ускладнень при застосуванні цього препарату в літературі та інструкції не знайшли. У двох дітей проводили комбіноване лікування (гормональну терапію із застосуванням противірусного препарату Інtron-A). Гемангіома у двомісячної дитини займала навкологлотковий простір, корінь язика і закривала голосову щілину, що призводило до утрудненого дихання через обструктивний синдром. Лікування розпочали

із кортикостероїдної терапії. Оскільки не досягли бажаного результату, призначили препарат Інtron-A. Після 2-х тижнів лікування дитина почала дихати вільно. Друга дитина з двобічним ураженням привушно-жувальних, защелепних ділянок, нижньої губи у віці 1 місяць пройшла два курси кортикостероїдної терапії, після скасування якої гемангіома набула попередніх розмірів. До гормональної терапії додатково призначали застосування противірусного препарату, відтак через три тижні спостерігали припинення росту пухлини та повільну регресію. 9 дітям призначали Анаприлін (неселективний β-адреноблокатор) із добовим дозуванням 2 мг/кг тричі на день, тривалість курсу становила від 4 до 8 місяців, залежно від клінічної картини. Для адаптації організму дитини до препарату його вводили поступово: 0,5 мг/кг на першу добу, 1 мг/кг на другу добу, остаточна терапевтична доза становила 2 мг/кг; відміну препарату також проводили поступово, знижуючи дозування на ¼ щотижня. Через гіпотензивну дію препарату контрольні вимірювання

Таблиця 2. Результати медикаментозної терапії

Тип медикаментозного лікування/результат	Добрий			Задовільний		
	1 курс, 8	2 курси, 4	3 курси, 1	1 курс, 3	2 курси, 2	3 курси, 0
Кортикостероїдна терапія	13 (73,7%)			5 (26,3%)		
Противірусна терапія	2 (66%)			1 (33%)		
Комбіноване лікування	—			2 (100%)		
Неселективні β-адреноблокатори (Анаприлін)	7 (77%)			2 (23%)		

частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, а також холтерівський моніторинг ЕКГ обов'язково виконували до початку лікування. Відтак при адаптації до препарату: частоту серцевих скорочень вимірювали щодня, артеріальний тиск – щотижня, ЕКГ, загальний аналіз крові, сечі, глюкози крові – щомісяця, холтерівський моніторинг ЕКГ проводили при збільшенні дозування препарату. У всіх дітей побічна дія препарату проявлялася зниженням артеріального тиску, проте нижче вікової норми не реєстрували; частота серцевих скорочень перебувала у межах норми. Холтерівський моніторинг виконували щомісяця, оскільки діти набирали масу тіла, ми збільшували добову дозу препарату, відхилень з боку серцево-судинної системи не реєстрували.

Після завершення курсу лікування у 2-х дітей клінічні прояви гемангіоми зникли упродовж 5-ти місяців лікування, у 5-х простежували динамічний регрес; ще 2 дитини досі проходять курс лікування (4-й місяць). Припинення росту новоутворення досягли у всіх випадках, однак клінічні результати за ознаками регресії новоутворення оцінювали як добрі та задовільні. Добрими вважали відсутність росту пухлини після припинення лікування та зменшення обсягу; негативний симптом наповнення; збліднення судинного малюнка на шкірі; зменшення кровотоку та щільності судин у ділянці ураження, появу ділянок склерозу при гемангіомах. Задовільними вважали припинення росту пухлини та відсутність подальшої позитивної динаміки розвитку (табл. 2). Незалежно від кіль-

кості курсів кортикостероїдної терапії і типу препарату, добрих результатів досягли при медикаментозній терапії у 22 дітей (69%), задовільних – у 10 дітей (31%). Діти перебувають на диспансерному обліку, батьки 3-х дітей відмовилися від подальшого лікування.

ВИСНОВКИ

Найчутливішими до медикаментозного лікування є діти віком від 1 до 3-х місяців. Системні кортикостероїди діють ефективніше при щоденному застосуванні. Порівнюючи ефективність лікування групами препаратів, враховуючи термін застосування, побічні дії та можливість їх усунення в обмежені строки встановили, що найбезпечнішим та найефективнішим для застосування є препарат Анаприлін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Харьков Л.В., Майданник Л.Н., Яковенко Л.М., Кисельова Н.В. Педиатрам о врождённых гемангиомах и лимфангиомах челюстно-лицевой области у детей // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3. – №1. – С. 40–47.
2. Admani S. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas / S. Admani, S. Feldstein, E.M. Gonzalez, S.F. Friedlander et al. // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2014; Jul; 7(7):37–45.
3. Couto R.A., MacLellan R.A., Zurakowski D., Greene A.K. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management // Plast Reconstr Surg. – 2012; Sep; 130(3):619–24.
4. Price C.J., Lattouf C., Baum B. et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas. A Multicenter Retrospective Analysis // Arch. Dermatol. – 2011; 147(12):1371–1376.
5. Drolet B.A., Frommelt P.C., et al. Initiation and use of Propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference // Pediatrics. – 2013; Jan; 131(1):128–40.
6. Enjolras O. [Classification of superficial vascular anomalies]: [article in French] / O. Enjolras, V. Soupre, A. Picard // Presse Med. – 2010. – Vol. 39, №4. – P. 457–464.
7. Enjolras O. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations / O. Enjolras, M. Wassef, R. Chapot. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2007. – 299 p.
8. Paller A.S., Mancini A.J. Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. – Philadelphia: Elsevier Saunders. – 2011.
9. Chen T.S., Lawrence F. Eichenfield infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy // Pediatrics. – 2013; 131:1:99–108.

REFERENCES

1. Har'kov, L.V., Majdannik, L.N., Jakovenko, L.M., Kisel'ova, N.V. (2013). Peditram o vrozhdjonnyh gemangiomah i limfangiomah cheljjustno-licevoj oblasti u detej. *Mezhdunarodnyj zhurnal peditrii, akusherstva i ginekologii*, 3, 1, 40–47 (in Ukrainian).
2. Admani, S., Feldstein, S., Gonzalez, E.M., Friedlander, S.F. et al. (2014). Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 7 (7), 37–45 (in English).
3. Couto, R.A., MacLellan, R.A., Zurakowski, D., & Greene, A.K. (2012) Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg.*, 130 (3), 619–24 (in English).
4. Price, C.J., Lattouf, C., & Baum, B. et al. (2011). Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas. A Multicenter Retrospective Analysis. *Arch. Dermatol.*, 147 (12), 1371–1376 (in English).
5. Drolet, B.A., Frommelt, P.C. et al. (2013). Initiation and use of Propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*, 131 (1), 128–40 (in English).
6. Enjolras, O., Soupre, V., Picard, A. (2010). Classification of superficial vascular anomalies: [article in French]. *Presse Med.*, Vol. 39, 4, 457–464 (in English).
7. Enjolras, O., Wassef, M., & Chapot, R. (2007). *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. Cambridge. New York. Cambridge University Press, 299 (in English).
8. Paller, A.S., Mancini, A.J. (2011). *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. Philadelphia, Elsevier Saunders (in English).
9. Chen, T.S., Lawrence, F. (2013). Eichenfield infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*, 131, 1, 99–108 (in English).

Стаття надійшла в редакцію 30 червня 2015 року