

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГЕАНГИОМАМИ В ОБЛАСТИ ЛИЦА И ШЕИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОПРАНОЛОЛА

Чернядьев С.А.<sup>1</sup>, Диомидов И.А.<sup>2</sup>, **Леонов А.Г.**<sup>2</sup>, Ткаченко А.Е.<sup>2</sup>, Созонов А.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: usma@usma.ru;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области Детская клиническая больница восстановительного лечения Научно-практический центр «Бонум», Екатеринбург, e-mail: bonum@bonum.info;

<sup>3</sup>Муниципальное автономное учреждение «Детская городская клиническая больница № 11», Екатеринбург, e-mail: dgb11-office@ya.ru

---

В статье обсуждается вопрос лечения такой распространенной патологии, как гемангиомы у детей. Задачами исследования явилось изучение влияния пропранолола на гемангиомы у детей, а также оценка безопасности данного метода лечения. В течение 3,5 лет обследованы и пролечены препаратом пропранолол 24 ребенка с гемангиомами новорожденных и 73 ребенка продолжают получать лечение. Лечение осуществлялось по разработанному протоколу. Во всех случаях пропранолол продемонстрировал быстрый и стойкий эффект на гемангиомы новорожденных. Эффект от лечения был тем более выражен, чем в более раннем возрасте оно начиналось. Нежелательные явления (гипогликемия и временное увеличение уровня креатинина в крови) были отмечены у 2 детей (2 %). Коллективом авторов подчеркивается важность и обязательность междисциплинарного подхода в ведении данной категории пациентов с участием как хирурга, так и кардиолога.

---

Ключевые слова: гемангиома, Пропранолол, сосудистые аномалии.

## THE EXPERIENCE OF MANAGEMENT OF CHILDREN WITH INFANTILE HEMANGIOMAS OF THE FACE AND NECK USING PROPRANOLOL

Chernjadev S.A.<sup>1</sup>, Diomidov I.A.<sup>2</sup>, **Leonov A.G.**<sup>2</sup>, Tkachenko A.E.<sup>2</sup>, Sozonov A.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, e-mail: usma@usma.ru;

<sup>2</sup>Science-practical centre "Bonum", Yekaterinburg, e-mail: bonum@bonum.info;

<sup>3</sup>Children city hospital № 11, Yekaterinburg, e-mail: dgb11-office@ya.ru

---

This article raise the questions on the treatment of infantile hemangiomas. The tasks of research was to investigate the influence of Propranolol on hemangiomas in children and studying the safety of this treatment method. Through 3,5 years 24 children with infantile hemangiomas was treated by Propranolol and 73 children are continue the treatment. Treatment was provided in accordance with worked out protocol. In all cases Propranolol show quick and stable effect on hemangiomas. Treatment response was especially appear in first year after birth. Side effects (hypoglycemia and temporal increasing of creatinine level) was found in two cases (2%). Authors collective emphasize the importance and obligatoriness of interdisciplinary approach in management of this category of patients with collaboration of surgeon and cardiologist.

---

Keywords: infantile hemangioma, Propranolol, vascular anomalies.

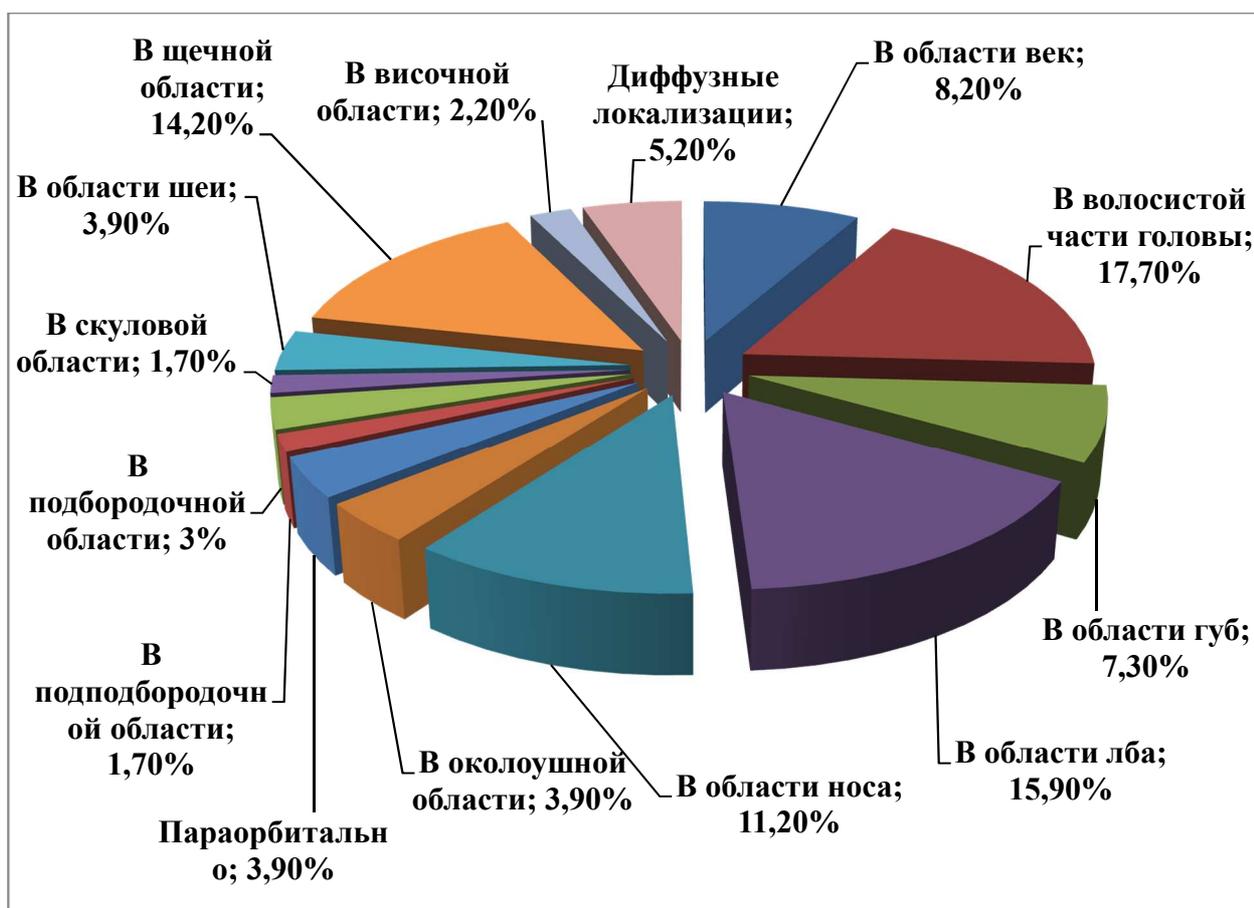
Согласно классификации Международного сообщества по изучению сосудистых аномалий 1996 г. (ISSVA), существует два основных вида образований из кровеносных сосудов, имеющих в своей основе разные клинические проявления и биологические механизмы: сосудистые опухоли (самой частой разновидностью которых является инфантильная гемангиома) и сосудистые мальформации [3].

Сосудистые опухоли (например, гемангиомы, капозиформные гемангиоэндотелиомы, тафт-ангиомы) – это настоящая неопластическая пролиферация эндотелиальных клеток. Сосудистые мальформации, с другой стороны, это структурные аномалии сосудов

(артериальные, венозные, капиллярные, лимфатические, или смешанные), возникающие из-за ошибок в эмбриогенезе и имеющие нормальный эндотелиальный обмен. Несмотря на клинические отличия, различные патогенетические особенности, естественный ход развития и прогноз, сосудистые аномалии ошибочно диагностируются более чем в 70 % случаев, что ведет к неправильному лечению [8]. Частота распространения всех сосудистых аномалий в мире лежит примерно в диапазоне от 8 % до 10 % от всех новорожденных. Инфантильные гемангиомы встречаются с частотой около 10–12 % у детей европейской расы, 1,4 и 0,8 % у африканской и азиатской рас соответственно и с преимущественным поражением лиц женского пола (3:1). У недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, эти цифры достигают 22–30 %. Наиболее часто (68–74 %) образования из кровеносных сосудов располагаются в области головы и шеи, причем излюбленной локализацией являются концевой отдел носа, переносица, околоушно-жевательная область и область глазницы [10].

Обширные гемангиомы шеи и лица и сегментарные гемангиомы могут быть ассоциированы с множественными аномалиями, составляющими так называемый синдром "PHACES", включающий мальформации головного мозга в задней черепной ямке, гемангиомы шейно-лицевой области, артериальные аномалии, коарктацию аорты, пороки сердца, аномалии глаз и грудные и абдоминальные расщепления или эктопию хорды. Этот синдром значительно преобладает у лиц женского пола (9:1) и, скорее всего, представляет дефекты развития, которые происходят в период 8–10 недель гестации. Последние наблюдения показали, что дети с этими артериальными аномалиями имеют большой риск цереброваскулярной окклюзии и тенденцию к менее благоприятному клиническому прогнозу [7].

В ранее проведенном нами исследовании, включавшем 212 детей [1], было получено следующее распределение гемангиом в зависимости от локализации – представлено в диаграмме.



*Распределение гемангиом в зависимости от локализации*

Как можно видеть, большая часть гемангиом располагается в области головы и шеи. Сосудистые поражения данной локализации особенны, во-первых, тем, что приобретают большую социальную значимость из-за своей локализации. Во-вторых, они могут вызывать, помимо эстетических нарушений, и нарушение функций дыхания, жевания, глотания, зрения, слуха.

Проблема комплексной реабилитации больных с сосудистыми аномалиями до настоящего времени не теряет актуальности. Это связано, в том числе, с отсутствием однозначной тактики ведения данных пациентов, системного обобщения и решения проблемы комбинированного лечения больных. Несмотря на то, что многие из аномалий регрессируют спонтанно, вмешательство требуется, когда их рост может нанести вред жизненно-важным структурам. Даже сторонники выжидательной тактики (Свистунова Т.М., Абшилава Д.И.) говорят о необходимости лечения гемангиом с бурным ростом и при локализации в области головы, лица и шеи. В (10–20) % случаев кожных гемангиом появляются такие осложнения, как изъязвление и кровотечение, и вовлечение таких важных функций, как зрение, дыхание, слух или питание. Эти осложнения вместе с косметическими

причинами являются абсолютными показаниями для лечения и должны немедленно подвергаться подходящему лечению [4, 6, 9].

Несмотря на многообразие существующих методов лечения, не всегда удается подобрать оптимальный, особенно если речь идет о гемангиомах, располагающихся в области лица, где требования к эстетичности остающегося следа наиболее высоки. При этом наиболее сложно подбирать метод лечения при обширных гемангиомах лица, при гемангиомах, располагающихся в области век с распространением в орбиту, в носовых ходах. Нередко, множественность поражений приносит дополнительные трудности для выбора воздействующего фактора. Конечно, во всех перечисленных случаях, учитывая необоснованный риск хирургических методик, обширность или множественность поражений, правильнее предлагать в качестве лечебного фактора – медикаментозное воздействие как единственно возможный метод или как один из методов для воздействия сразу на весь объем патологической ткани, но до недавнего времени в этом отношении можно было использовать только гормонотерапию. Те короткие курсы кортикостероидов, которые относительно безопасны и практически не вызывают осложнений при лечении, не позволяют добиться полного регресса сосудистого поражения, более того, не всегда позволяют надежно остановить рост гемангиомы (по нашему опыту, примерно в трети случаев после окончания курса Преднизолонa рост гемангиомы возобновлялся). Длительные же курсы имеют высокий риск осложнений. В связи с этим интересен препарат Пропранолол – неселективный  $\beta$ -адреноблокатор, который после обнаружения «по счастливой случайности» его эффекта на гемангиомы новорожденных используется с выраженной эффективностью и ограниченным токсическим профилем. Современный мета-анализ литературы по эффективности пропранолола для лечения гемангиом обнаружил, что препарат выглядит более эффективным, чем стероиды, лазер или винкристин (Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K., 2011). Zvulunov A., McCuaig C., Frieden I.J. (2011) установили – терапия пропранололом оказывается более эффективной как в пролиферативной, так и в инволютивной стадиях гемангиом новорожденных. Профиль неблагоприятных эффектов очень низок, хотя описываются симптоматическая гипогликемия, одышка, гиперкалиемия и сердечные последствия (брадикардия, гипотония). Клинический опыт оказывается очень многообещающим.

К настоящему моменту проведены исследования в России (Рогинский В.В., Котлукова Н.П.), многоцентровые исследования в Европе, доказывающие эффективность и безопасность пропранолола для лечения гемангиом у детей и разрешающие его применение для этой цели (Jean-Pierre LEROY, 2011). В марте 2014 г. появилось сообщение о одобрении со стороны FDA (Управления по контролю за продуктами и лекарствами (США)) в

отношении препарата Hemangiol, содержащего Пропранолола гидрохлорид в дозе 4,28 мг/мл для лечения пролиферирующих гемангиом, требующих системной терапии. В феврале того же года появилось сообщение о одобрении состава препарата, содержащего Пропранолола гидрохлорид со стороны Европейского комитета медицинских агентств по медицинским препаратам для использования у людей.

В России подобные препараты не зарегистрированы, поэтому на сегодняшний день речь идет об «офф-лейбл» терапии [5], т.е. терапии, проводимой с отступлениями от инструкции по применению препарата, в связи с чем перед началом использования препарата необходимо было провести заседание локального этического комитета, а также разработать «протокол поддержки принятия решений при назначении пропранолола новорожденным и детям раннего возраста, режим наблюдения и проведения диагностических процедур при лечении гемангиом кожи». На данный вид лечения необходимым является подписание согласия родителей на проведение «офф-лейбл» терапии. Необходимым условием является подписание родителями информированного согласия на проведение такой формы лечения [2].

**Задачами** настоящего исследования явилось изучение влияния пропранолола на гемангиомы у детей, а также оценка безопасности данного метода лечения.

### **Материалы и методы**

С 2012 по 2015 г. в ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» совместно с Городским детским кардиоревматологическим центром МАУ «ДГКБ №11» обследованы и пролечены препаратом пропранолол 24 ребенка с гемангиомами новорожденных и 73 ребенка продолжают получать лечение (всего 65 девочек и 32 мальчика). Возраст детей на момент начала лечения составил от 1,5 до 17 месяцев. Терапия осуществлялась пероральным пропранололом по разработанному в сотрудничестве с клиническими фармакологами и кардиологами протоколу.

После установки диагноза гемангиомы новорожденных с использованием, в том числе УЗИ мягких тканей челюстно-лицевой области и по показаниям КТ-ангиографии черепа ребенок направлялся к детским кардиологам.

В условиях детского кардиологического стационара проводилось предварительное обследование ребенка для выявления отсутствия противопоказаний для проведения терапии Пропранололом (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей трансаминаз, уровня глюкозы, мочевины и креатинина крови, ЭКГ, Допплер-ЭХОКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, измерение АД) и подбор дозы препарата, начиная с 0,25 мг/кг/сут. и постепенно выходя на лечебную дозу, которая, как правило, составляла 2 мг/кг/сут. Ежедневно контролировали показатели АД, ЧСС. Перед

выпиской из дневного кардиологического стационара каждому ребенку проводили контрольное Допплер-ЭХОКГ-исследование с оценкой сократительной способности миокарда, а также биохимический анализ крови. Далее лечение проводилось в домашних условиях с ежемесячным посещением хирурга (для контроля динамики состояния сосудистого поражения) и кардиолога (для контроля показателей биохимического анализа крови (раз в 3 месяца), ЧСС, АД, ЭКГ, Допплер-ЭХОКГ, а также для увеличения дозы препарата по мере прибавки в массе тела). При повышении уровня трансаминаз выше возрастных норм назначалось наблюдение ребенка детским инфекционистом. Контроль эффективности терапии осуществляли путем фотодокументирования, УЗИ гемангиом с определением скорости кровотока в сосудистых поражениях, КТ-ангиографии при необходимости. По достижению регресса гемангиомы, что подтверждалось хирургом клинически и инструментально, ребенок направлялся для отмены препарата в кардиологический дневной стационар. Отмена терапии осуществлялась постепенно в течение 2–3 недель путем снижения разовой дозы препарата во избежание синдрома отмены. Вновь контролировали показатели гемограммы, биохимические параметры, ЭКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, Допплер-ЭХОКГ, АД. Длительность терапии в среднем составила 18 месяцев. Она определялась индивидуально и зависела от достигнутого клинического эффекта.

### **Результаты и их обсуждение**

Во всех случаях пропранолол продемонстрировал быстрый и стойкий эффект на гемангиомы новорожденных. Регресс гемангиом был замечен уже на первой неделе начала терапии. Наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первого месяца от назначения лечения, а также после очередных повышений дозы в связи с увеличением массы тела. Эффект от лечения был тем более выражен, чем в более раннем возрасте оно начиналось. Нежелательные явления были отмечены у 4 детей (4 %). В 1 случае наблюдался эпизод вагоинсулярного криза с клиникой гипогликемии, который купировался самостоятельно и не потребовал отмены лечения, у второго ребенка наблюдалось временное увеличение уровня креатинина, что потребовало перерыва в лечении на 2 месяца; еще у двух детей были зафиксированы брадикардия на ЭКГ и появление на Холтер-ЭКГ пауз в виде асистолии более 2 секунд, что потребовало отмены препарата.

Добиться полного регресса поражения кожи за счет только лечения Пропранололом удалось в 68 % случаев. В остальных случаях у ряда пациентов запустевание оставшейся части гемангиомы продолжается самопроизвольно, у некоторых приходится проводить лазерокоагуляцию оставшихся единичных сосудов

Особого внимания заслуживает эстетичность остающегося следа на месте бывшей гемангиомы. Учитывая, что в случае медикаментозного лечения не оказывается никакого химического или теплового воздействия на зону поражения кожи, не возникает никаких рубцов, соответственно нет изрытости поверхности, нарушений пигментации и т.д., что имеет место после таких других методов лечения, как криодеструкция, склеротерапия, иссечение. На месте бывшего поражения кожи во многих случаях практически не остается следа.

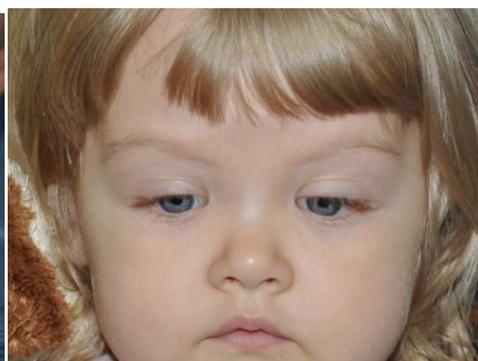
Дополнительным преимуществом является отсутствие необходимости общей анестезии при медикаментозном лечении, тогда как в большинстве остальных вариантов лечения проведение общей анестезии на каждом этапе лечения является обязательным, учитывая возраст пациентов.

Учитывая профиль возможных осложнений, представляется обоснованным и обязательным продолжение использования междисциплинарного подхода при лечении детей с гемангиомами, учитывающего необходимость совместного ведения данных пациентов с участием хирургов и кардиологов.

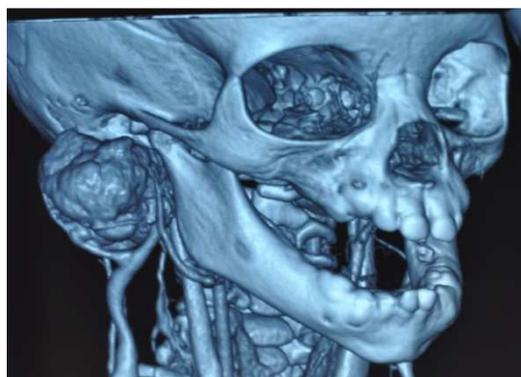
На фотографиях 1–4 показаны результаты лечения.



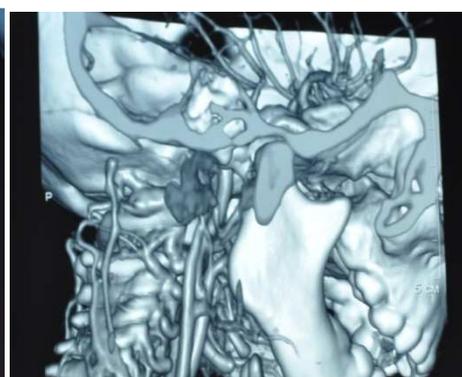
*Фотография 1. Ребенок перед лечением*



*Фотография 2. Ребенок после терапии Пропранололом (продолжительность лечения 17 месяцев)*



*Фотография 3. КТ-ангиография второго ребенка перед началом лечения*



*Фотография 4. КТ-ангиография второго ребенка через 8 месяцев на этапе лечения*

## **Выводы:**

1. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и достаточной безопасности терапии гемангиом новорожденных неселективным  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом.

2. Терапию Пропранололом целесообразно начинать в возможно более ранние сроки для получения более выраженного и более быстрого эффекта.

3. Данный вид лечения следует проводить, только имея возможность наблюдать детей совместно с высококвалифицированными детскими кардиологами и при достаточной по оснащенности кардиологической службе, а также с четким соблюдением протокола.

## **Список литературы**

1. Диомидов И.А. Дифференцированный подход к выбору технологий лечения детей с гемангиомами головы и шеи // Научно-практическая конференция по проблемам пластической хирургии и косметологии: сб. докладов. – Алма-Ата, 2012. – С. 33-37.
2. Котлукова Н.П. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) / Н.П. Котлукова, В.В. Рогинский // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 60-64.
3. Enjolras O. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) / O. Enjolras, J.B. Mulliken // *MvDermatol.* – 1997. – Vol.13. – P. 375-423.
4. Fishman S. Hemangiomas and vascular malformations in infancy and childhood // *PediatrClin North Am.* – 1993. – Vol. 40. – P. 1177–1200.
5. Gagnon L. Off-label use of propranolol for infantile hemangioma requires watchful eye. // *Dermatology Times.* 2010. Vol 1. URL: <http://www.modernmedicine.com/modern-medicine/Modern+Medicine+Now/Off-label-use-of-propranolol-for-infantile-hemangi/ArticleStandard/Article/detail/663467> (дата обращения: 09.05.2016).
6. Garden J.M. Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped dye laser: prospective analysis / J.M. Garden, A.D. Bakus, A.S. Passer // *J Pediatr.* 1992. – Vol.120. – P. 555–560.
7. Haggstrom A.N. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment / A.N. Haggstrom, B.A. Drolet, E. Baselga // *Pediatrics.* – 2006. – Vol.118 (3). – P. 882-887.
8. Hassanein A.H. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature // *PlastReconstr Surg.* – 2011. – Vol 127 (1). – P. 347-351.
9. Landthaler M. Laser therapy of childhood hemangiomas / M. Landthaler, U. Hohenleuther, T.A. El-Raheem // *Br J Dermatol.* – 1995. – Vol.133. – P. 275–281.

10. Marler J.J. Vascular anomalies: classification, diagnosis, and natural history / J.J. Marler, J.B. Mulliken // Facial PlastSurgClin North Am. – 2001; Vol. 9(4). – P. 495-504.