

Клінічний випадок консервативного лікування пропранололом гемангіоми верхньої кінцівки з виразками, ускладненими кровотечею



**В.В. Фідельський, О.М. Міщенко,
В.М. Бовкун**

Національна дитяча спеціалізована лікарня
«Охматдит», Київ

У статті наведено аналіз наукових джерел, що стосуються проблеми консервативного лікування гемангіом пропранололом («Анаприліном»). Гемангіоми у дітей — це доброякісні судинні пухлини, які зустрічаються найчастіше та складають понад 50 % усіх пухлин дитячого віку. Приблизно 10 % гемангіом призводять до розвитку ускладнень, що загрожують життю дитини, або до тяжких косметичних та функціональних порушень, корекція яких спричиняє великі труднощі чи неможлива. Ці порушення залишаються у хворого назавжди, погіршують якість його життя, призводять до інвалідизації та соціальної дезадаптації людини. Розкрито погляди дослідників на суть цієї проблеми. На думку науковців, гіпоксія шкіри — вірогідна причина проліферації кровоносних судин. Визначено умови для проведення лікування, яке залежить від виду гемангіом, розташування та ступеня поширення. Як механізм виникнення гемангіоми, так і механізм дії пропранололу, який призводить до її інволюції, досі не визначені. Описано клінічний випадок консервативного лікування пропранололом (анаприліном) гемангіоми верхньої кінцівки з виразками, ускладненими кровотечею. Позитивний ефект — припинення прогресування гемангіоми та зменшення її розмірів, щільності та інтенсивності забарвлення, зникнення виразки.

Ключові слова: гемангіома в дітей, консервативне лікування пропранололом, ускладнення гемангіом, доброякісна пухлина.

Гемангіоми у дітей — це доброякісні судинні пухлини, які зустрічаються найчастіше та складають понад 50 % усіх пухлин дитячого віку [1, 3]. Вони діагностуються у 0,3—2,6 % новонароджених та 10—12 % дітей, яким виповнився 1 рік [2, 7]. Менш як половина гемангіом виявляється при народженні, решта стають видимими протягом перших місяців життя. Ранні випадки можуть бути настільки слабо вираженими, що їх не розпізнають і часто помилково розцінюють як подряпину або синець. Приблизно 10 % гемангіом призводять до розвитку ускладнень, що загрожують життю дитини, або до тяжких косметичних та функціональних порушень, корекція яких спричиняє великі труднощі чи неможлива. Ці порушення залишаються у хворого назавжди, погіршують якість його

Стаття надійшла до редакції 30 вересня 2013 р.

Фідельський Володимир Васильович, зав. відділення пластичної та реконструктивної мікрохірургії
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-96-54
E-mail: vlad_fidel@i.ua

життя, призводять до інвалідизації та соціальної дезадаптації людини [6]. Найбільшу небезпеку становлять гемангіоми великих розмірів, які мають загрозливі для життя ускладнення (масивна кровотеча). Крім того, гемангіоми спричиняють косметичні недоліки, які призводять до психологічних порушень спочатку в батьків, а потім — у постраждалих дітей.

Лікування гемангіоми залежить від її виду, розташування та ступеня поширення.

Ми ознайомлені з отриманими та викладеними в медичних виданнях Франції, Німеччини, Великої Британії, США результатами застосування пропранололу для лікування гемангіом у дітей (з ефективністю 80—100 %) [5, 8, 9, 15, 18].

На засіданні 17-го Міжнародного семінару із судинних аномалій (Бостон, США, 2008) клінічні розробки із застосування пропранололу в лікуванні гемангіом у дітей були удостоєні нагороди — The Robert Schobinger Prize for the best clinical paper (1-st — Beta-Blocking Agent for treatment of infantile hemangioma Michèle Bigorre, M.D., Aurelie Khau Van Kien, M.D. i Huguette Valette, M.D. 2-nd — Propranolol: A New therapeutic option for complicated infantile hemangiomas Christine Léauté-Labrèze, M.D., Eric Dumas de la Roque, M.D., Jean-Benoît Thambo, M.D., Juliette Mazereeuw-Hautier, M.D., Dan Lipsker, M.D., Nicolas Grenier, M.D., Jérôme Berge, M.D. i Alain Taieb, M.D.)

У відділенні мікрохірургії НДСЛ «Охматдит» проводилось лікування з використанням блокатора β -адренорецептора — пропранололу («Анаприліну») у дозі 2 мг на кг маси тіла дитини в три прийоми на добу. Позитивний ефект — припинення прогресування гемангіоми та зменшення її розмірів, щільності та інтенсивності забарвлення, зникнення виразки.

До призначення лікування отримано письмову інформовану згоду батьків на проведення лікування. Обов'язкові умови для його проведення:

- 1) ретельне попереднє обстеження дитини для виявлення можливих протипоказань — огляд педіатра, кардіолога, електрокардіографія, ультразвукове доплерівське дослідження серця, загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня глюкози в крові, біохімічний аналіз крові (нирково-печінковий комплекс);

- 2) початковий етап лікування в умовах стаціонару зі щоденним контролем функції серцево-судинної системи за розробленим протоколом, з визначенням рівня глюкози в крові;

- 3) регулярний ретельний контроль стану серцево-судинної системи і загального стану організму відповідно до умов розробленого протоколу.

Пропранолол (Propranolol) — широко відомий препарат із групи неселективних блокаторів β -адренорецепторів, який застосовують в усьому світі протягом 40 років для лікування як дорослих, так і дітей (в Україні випускається під назвою «Анаприлін»). Пропранолол швидко всмоктується при прийомі всередину і відносно швидко

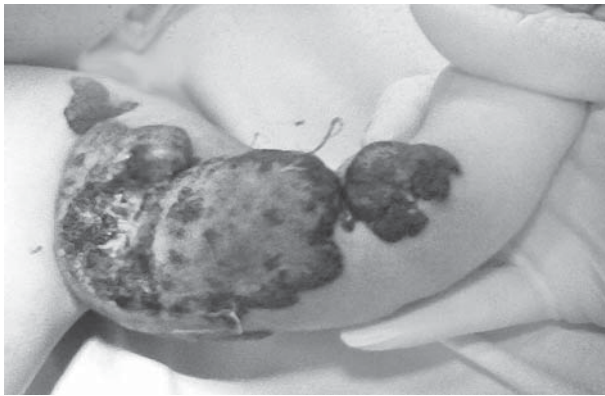
виводиться з організму. Пік концентрації у плазмі крові помічено через 1—1,5 год після прийому. Період напіввиведення — 2—4 год [10]. У дозі 2 мг на кг маси тіла на добу побічні та небажані ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, мінімальні [16, 18]. Застосування пропранололу для лікування дітей із захворюваннями серцево-судинної системи без обмеження віку регламентовано Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2005 р. № 362 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей».

Механізм виникнення гемангіоми і механізм дії пропранололу, який призводить до інволюції гемангіом, досі не визначені. Є лише деякі припущення щодо цього. На думку науковців, гіпоксія шкіри — вірогідна причина проліферації кровоносних судин [14]. У тканинах дітей молодшого віку, в яких розвиваються гемангіоми, виявляють ендотеліальні клітини-попередники, котрі мали зникнути до моменту народження, а також підвищений рівень основного фактора росту фібробластів (bFGF) та фактора росту ендотелію судин (VEGF) [11, 13].

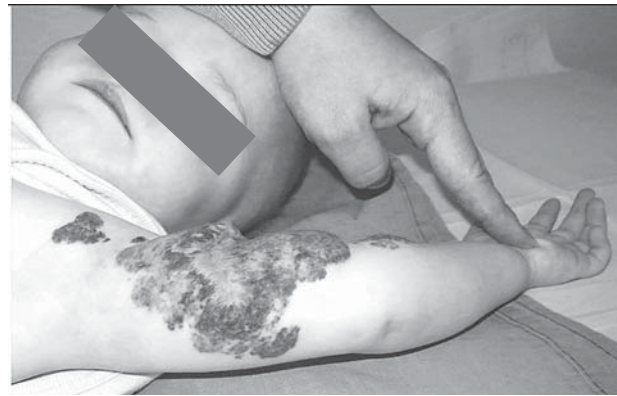
Ендотеліальні клітини проліфераційних гемангіом за своєю природою клонові [13, 18], а отже, гемангіоми виникають у результаті експансії клонів ендотеліальних клітин-попередників, які можуть бути дериватами кровотвірних стовбурних клітин [4, 13, 18]. При імуногістохімічному дослідженні ендотеліальні клітини гемангіом характеризуються позитивною реакцією до індоламіну-2,3-диоксигенази та LYVE-1 (обидва дають позитивні результати на ранній стадії гемангіоми та зникають під час дозрівання — трансформації у фенотип кровоносних судин дорослого типу).

Можливо, нове призначення пропранололу реалізується саме за рахунок його спроможності блокувати активність β -адренорецепторів. Капілярні ендотеліальні клітини містять β_2 -адренорецептори, які через моделювання вивільнення оксиду азоту викликають ендотеліальну вазодилатацію. Підтверджено наявність β_2 -адренорецепторів також і на ендотеліальних клітинах гемангіом. Стан їх на різних етапах розвитку та в контрольних тканинах різний. β -адренорецептори належать до сімейства G-протеїнзв'язаних рецепторів. Приведені в дію адренергічними катехоламінами, вони можуть сприяти розвитку серії внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Стимуляція β -адренорецепторів може індукувати модифікації сигнальних трансдукційних шляхів ангіогенних факторів, таких як VEGF або bFGF [18].

Блокування β -адренорецепторів за допомогою пропранололу перешкоджає вазодилатації судин (викликаючи вазокострикцію), призводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (ц-АМФ), що, своєю чергою, інгібує активацію ангіогенних факторів (VEGF або bFGF) та VEGF- і bFGF-індуковану проліферацію клітин ендотелію, а отже, блокує спроможність протеїнкіназної сис-



■ Рис. 1. Дитина К., 11 міс: стан гемангіоми на початку лікування



■ Рис. 2. Дитина К., 12 міс: стан гемангіоми через 1 міс лікування

теми клітин стимулювати мітотичну активність, тобто проліферацію; також викликає апоптоз ендотеліальних клітин [11, 19].

Клінічне спостереження

Дівчинка К., яка народилася 27.02.2012 р., надійшла 20.09.2012 р. з діагнозом: ерозивна кровотеча обширної гемангіоми лівого плеча. Супутні захворювання: гостра постгеморагічна анемія. Скарги при госпіталізації на кровотечу з гемангіоми, помірну тахікардію. Пухлиноподібне утворення вроджене. Помірна кровотеча з ділянок поверхні, вкритої виразками, помічена матою 04.09.2012 р. Дитина консультована в поліклініці НДСЛ «Охматдит» 17.09.2012 р. завідувачем відділення мікрохірургії В.В. Фідельським. Рекомендована госпіталізація у відділення мікрохірургії.

20.09.2012 р. відкрилась інтенсивна кровотеча з ранової поверхні лівого плеча. Каретою швидкої допомоги дитину доставлено у травмпункт НДСЛ «Охматдит». Після зняття асептичної пов'язки виявлено обширну гемангіому на внутрішній поверхні лівого плеча. Пухлина бордово-синюшого кольору з нерівними краями та м'яко-еластичною консистенцією. Має ділянки ерозії, вкриті шкірочками. Кровотеча не інтенсивна. Проведено обстеження: загальний аналіз крові з визначенням рівня тромбоцитів, згортання крові, цукру в крові; повний аналіз сечі; електрокардіограму; ультразвукове дослідження серця. Проведено консультацію педіатра, отоларинголога. З 27.09.2012 р. роз-

почато курс анаприлінотерапії: пропранолол («Анаприлін») 0,5 мг/кг внутрішньо 3 рази на добу протягом 3 днів, далі — 1 мг/кг 3 рази на добу протягом 3 днів, а потім — 2 мг/кг 3 рази на добу впродовж 3 днів. Контроль артеріального тиску проводили 2 рази на добу, частоти серцевих скорочень — 3 рази на добу (рис. 1, 2).

Дитина продовжує лікування без будь-яких виявів побічної дії препарату.

Висновки

Проведене дослідження продемонструвало спроможність пропранололу в дозі 2 мг на кг маси тіла на добу зумовлювати регресію гемангіом, ускладнених виразками. Вважаємо, що на сьогодні цей метод лікування проблемних гемангіом у дітей найефективніший та перспективний порівняно з тими способами, що вже існують.

У 2012 році пропранололом у відділенні мікрохірургії лікували 38 дітей з різних міст та сіл України із гемангіомами верхньої кінцівки, зокрема кисті, тулуба, нижньої кінцівки. Позитивний ефект — припинення прогресування гемангіом та зменшення їх розмірів, щільності та інтенсивності забарвлення — помічено в усіх пацієнтів (рис. 3—6). Ускладнень не було.

Суттєвих порушень стану здоров'я дітей, пов'язаних із застосуванням препарату за умови суворого дотримання показань та протипоказань, не зареєстровано.



■ Рис. 3. Дитина Б., 9 міс під час первинного огляду: гемангіома передпліччя та кисті



■ Рис. 4. Дитина Б., 10 міс під час лікування: гемангіома передпліччя та кисті



■ Рис. 5. Дитина Я., 11 міс під час первинного огляду: гемангіома кисті



■ Рис. 6. Дитина Я., 12 міс під час лікування: гемангіома кисті



Література

- Баиров Г.А. Хирургия вад розвитку у дітей.— Л., 1968.— С. 561—577.
- Серов Р.А., Бокерия Л.А., Морозов К.М. и др. Гемангиомы и сосудистые мальформации: классификации, клиника, диагностика, лечение, ошибки (на примере клинического наблюдения) // *Анналы хирургии*.— 2008.— № 6.— С. 76—80.
- Тернівський С.Д. Хирургия дитячого віку.— М., 1959.— С. 179—200.
- Чумак В.Т. Державний формуляр лікарських засобів МОЗ України, Держ. фармакол. центр.— К.: МОПІОН, 2010.— Т. 2.— 1160 с.
- Bigorre M., Van Kien A.K., Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma // *Plast. Reconstr. Surg.*— 2009.— Vol. 123.— P. 195—196.
- Bruckner A.L., Frieden I.J. Infantile hemangiomas // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 55.— P. 671—682.
- Cremer H. Hamangiome: Klassifizierung und Therapieempfehlungen // *Padiatrie hautnah*.— 2009.— Vol. 21, N 2.— P. 133—146.
- Delesalle F., Staumont D., Houmany M.A. et al. Pulse Methylprednisolone Therapy for Threatening Periocular Haemangiomas of Infancy // *Acta Derm. Venereol.*— 2006.— Vol. 86.— P. 429—432.
- Denoyelle F., Le Boulanger N., Enjolras O. et al. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 2009.— Vol. 73.— P. 1168—1172.
- Enjolras O., Breviere G.M., Roger G. et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma // *Arch. Pediatr.*— 2004.— Vol. 11, N 2.— P. 99—107.
- Giatromanolaki A., Arvanitidou V., Hatzimichael A. et al. The HIF-2/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas // *Pathology*.— 2005.— Vol. 37, N 2.— P. 149—151.
- Grantzow R., Schmittenbecher P., Cremer H. et al. Leitlinie der DDG in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Padiatrie: Guideline -Hemangiomas in infancy and childhood // *JDDG*.— 2008.— Vol. 6, N 4.— P. 324—329.
- Khan Z.A., Boscolo E., Picard A. et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice // *J. Clin. Invest.*— 2008.— Vol. 118, N 7.— P. 2592—2599.
- Kleinman M.E., Greives M.R., Churgin S.S. et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma.— 2007.
- 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, N 24.— P. 2649—2651.
- Léauté-Labrèze C., Sans-Martin V. Infantile hemangioma // *Presse Med.*— 2010.— Vol. 39, N 4.— P. 499—510.
- Michel J.L., Patural H. Response to oral propranolol therapy for ulcerated hemangiomas in infancy // *Arch. Pediatr.*— 2009.— Vol. 16, N 12.— P. 1565—1568.
- Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report // *Pediatrics*.— 2009.— Vol. 124, N 3.— P. 423—431.
- Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*— 2002.— Vol. 38, N 5.— P. 298—304.

Клинический случай консервативного лечения пропранололом гемангиомы верхней конечности с язвами, осложненными кровотечением

В.В. Фидельский, Е.Н. Мищенко, В.Н. Бовкун

Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

В статье приведен анализ научных источников, которые касаются проблемы консервативного лечения гемангиом пропранололом («Анаприлином»). Гемангиомы у детей — это наиболее часто встречающиеся доброкачественные сосудистые опухоли, которые составляют более 50 % всех опухолей детского возраста. Около 10 % гемангиом приводят к развитию осложнений, угрожающих жизни ребенка, или к тяжелым косметическим и функциональным нарушениям, коррекция которых вызывает большие трудности или невозможна. Эти осложнения остаются у больного навсегда, ухудшают качество его жизни, ведут к инвалидизации и социальной дезадаптации человека. Раскрыты взгляды исследователей на сущность этой проблемы. По мнению ученых, гипоксия кожи является вероятной причиной пролиферации кровеносных сосудов. Определены условия для проведения лечения, которое зависит от вида гемангиом, расположения и степени распространения. Как возникновение гемангиом, так и механизм действия пропранолола, который приводит к их инволюции, еще не определены. Описан клинический случай консервативного лечения пропранололом («Анаприлином») гемангиомы верхней конечности с язвами, осложненными кровотечением. Положительный эффект — прекращение прогрессирования гемангиомы и уменьшение ее размеров, плотности и интенсивности окраски, исчезновение язвы.

Ключевые слова: гемангиома у детей, консервативное лечение пропранололом, осложнения гемангиом, доброкачественная опухоль.

Clinical case of upper limb hemangioma with ulcers complicated by bleeding: conservative treatment with propranolol

V.V. Fidelsky, L.M. Mishchenko, V.M. Bovkun

National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

Scientific sources regarding the conservative treatment of hemangiomas using propranolol (Anaprilinum) were analyzed in this article. Hemangiomas — are the most common benign vascular tumors in children — more than 50 % of all tumors in children. About 10 % of hemangiomas lead to severe complications or serious cosmetic and functional disorders. Their correction causes great difficulties or not impossible. These life-long disorders impair quality of life leading to social desadaptation and disability. The essence of the problem was also described by researchers. The skin hypoxia is probable cause of blood vessels proliferation according to scientists. The conditions for treatment were determined. Treatment for hemangiomas depends on its type, location and spread level. The mechanism of hemangioma appearance and propranolol action which leads to hemangiomas involution is still unknown. We describe the clinical case of upper limb hemangioma with ulcers complicated by bleeding and conservative treatment using propranolol (Anaprilinum). The cessation of hemangioma progression, reducing of its size, density and the color intensity, ulcers disappearance were considered as positive treatment effect.

Key words: hemangioma in children, conservative treatment using propranolol, complications of hemangiomas, benign tumor.