

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Степанов И.В., Харитонов Д.Ю., Корытина И.В., Агапова М.А., Подопривога А.В.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕАНГИОМ ЛИЦА У ДЕТЕЙ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ ПРОПРАНОЛОЛОМ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, г. Воронеж

Целью исследования — повышение эффективности лечения гемангиом лица у детей за счет применения в комплексном лечении неселективного бета-адреноблокатора — пропранолола.

Материал и методы. Наблюдали 18 детей в возрасте до 1 года с гемангиомами челюстно-лицевой области. В 38,8% ($n = 7$) отмечали локализованную гемангиому. В 44,4% ($n = 8$) гемангиомы занимали 2—3 смежные анатомические области. В 16,8% ($n = 3$) гемангиома занимала более 3 анатомических областей. Для проведения лекарственной терапии гемангиом лица у детей применяли неселективный бета-адреноблокатор — «Пропранолол».

Результаты. Минимальный курс лечения составил 6 мес, средний — 9 мес, максимальный — 13. У 11 (61,1%) детей лечение завершено, из них у 4 (22,2%) констатирована инволюция образования, 2 (11,1%) прооперированы после завершения курса терапии бета-адреноблокаторами. 5 (27,8%), через 12 месяцев проведен фототермолиз. Ещё 5 (27,8%) продолжают получать лекарственную терапию неселективными бета-адреноблокаторами до настоящего времени. Отмечается положительная динамика, заключающаяся в стойкой деградации объемов опухоли. У всех детей достоверно зарегистрировано уменьшение площади и объема гемангиомы.

Выводы. Локализация сосудистой опухоли в челюстно-лицевой области, быстрый рост, ведущий к необратимым функциональным и эстетическим нарушениям, являются прямым показанием к активной терапии. Лечение гемангиом лица у детей неселективными бета-адреноблокаторами в качестве самостоятельного метода относится к методу выбора, в случае невозможности или высокого риска оперативного лечения, или входит в состав комбинированного лечения.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома; неселективные β -адреноблокаторы; пропранолол; анаприлин; лечение гемангиом.

Для цитирования: Степанов И.В., Харитонов Д.Ю., Корытина И.В., Агапова М.А., Подопривога А.В. Лечение гемангиом лица у детей в грудном возрасте пропранололом. Российский стоматологический журнал. 2019; 23 (5): 212-216. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-212-216>

Stepanov I.V., Haritonov D.Yu., Korytina I.V., Agapova M.A., Podoprivoga A.V.

TREATMENT OF INFANTILE FACE HEMANGIOMAS WITH PROPRANOLOL

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Voronezh

The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of facial hemangiomas in children because of the usage of non-selective beta-blocker — propranolol in complex treatment.

Materials and methods of research. 18 children under the age of 1 year with maxillofacial hemangiomas were observed. Localized hemangioma was observed in 38.8% ($n=7$). In 44.4% ($n=8$) hemangiomas occupied 2—3 adjacent anatomical areas. In 16.8% ($n=3$) hemangioma occupied more than 3 anatomical areas. For drug therapy of facial hemangiomas in children, non-selective beta — blockers — «Propranolol» were used.

Results. The minimum course of treatment was 6 months, the average — 9 months, the maximum — 13. Treatment was completed in 11 (61.1%) children, 4 of them (22.2%) had involution of education. 2 (11.1%) were operated after a course of therapy of beta-blockers. 5 (27.8%), after 12 months of photothermolysis. Another 5 (27.8%) continue to receive drug therapy with non-selective beta-blockers to date. there is a positive dynamics, consisting in persistent degradation of tumor volume. All children had a significant decrease in the area and volume of hemangioma.

Summary. Localization of vascular tumors in the maxillofacial region, rapid growth, leading to irreversible functional and aesthetic disorders — is a direct indication for active therapy. Treatment of facial hemangiomas in children with non-selective beta-blockers as an independent method refers to the method of choice, in case of impossibility or high risk of surgical treatment, or is part of the combined treatment.

Keywords: infantile hemangioma; non-selective β -blockers; propranolol; anaprilin; treatment of hemangiomas.

For citation: Stepanov I.V., Haritonov D.Yu., Korytina I.V., Agapova M.A., Podoprivoga A.V. Treatment of infantile face hemangiomas with propranolol. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2019; 23(5): 212-216. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-212-216>

For correspondence: Stepanov Ilya Vyacheslavovich, doctor medical sciences, head of the Department of maxillofacial surgery. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, E-mail: stiv.mfs@yandex.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05.09.2019

Accepted 16.10.2019

Введение

Число детей, которые обращаются за медицинской помощью с сосудистыми новообразованиями различной локализации, остается постоянным и достаточно большим. Частота встречаемости гемангиом составляет от 78 до 85% среди всех пациентов с доброкачественными опухолями челюстно-лицевой области. Более чем 90% гемангиом диагностируются в возрасте до 3 лет, при этом в 2—5,5% выявляются в течение 1 мес жизни [1].

Инфантимальная гемангиома относится к дизонтогенетическим новообразованиям, паренхима которой состоит из незрелого эндотелия сосудов, характеризуется пролиферативным, инфильтративным ростом, не имеет капсулы, приводит к некрозу и изъязвлению окружающих тканей [2].

Сосудистое образование диагностируется сразу же после рождения ребенка или в течение первого месяца жизни. Активно растет на протяжении первого года жизни, затем приостанавливает свое развитие, что связано с возрастными особенностями периода. Наиболее часто гемангиома поражает кожу и подкожную клетчатку, реже — паренхиматозные органы и очень редко костную ткань. У девочек данный вид сосудистых новообразований выявляется в 2—5 раз чаще, чем у мальчиков [3].

Это единственная опухоль, которая может подвергнуться обратному развитию (регрессии). Ряд авторов, по данным литературы, полагают, что гемангиомы не требуют лечения, так как в течение 5—8 лет происходит спонтанная регрессия большинства сосудистых новообразований, поэтому достаточно проведения регулярного динамического наблюдения за новообразованием на протяжении этого срока [4]. Однако в других научных источниках отмечают, что спонтанная регрессия наблюдается не более чем у 5—6,5% детей, и полагаться на возможность спонтанного излечения абсолютно нецелесообразно. Зачастую регрессии подвергаются незначительные по объему гемангиомы. Результатом длительного наблюдения может явиться увеличение сосудистого образования до критических размеров. При этом у пациентов возникают грубые косметические изменения, поражаются подлежащие ткани, развиваются функциональные нарушения [5].

Наиболее часто гемангиомы локализуются на слизистой полости рта, в непосредственной близости к ушной раковине, на кистях рук, стопах, в периорбитальной, периоральной областях, аногенитальной зоне. Поражение челюстно-лицевой области регистрируется в 78,8% случаев инфантимальных гемангиом [3]. Непредсказуемость развития является главной характеристикой инфантимальной гемангиомы. Гемангиома щечной области (еле заметное розовое пятно при рождении диаметром не более 0,3 см) может превратиться у ребенка в глубокую и большую опухоль в течение 3 нед. Локализация опухоли в периорбитальной области может быть причиной

нарушения зрения, вплоть до слепоты. Гемангиомы в области носа могут привести к нарушению дыхания и эстетическим нарушениям, в периоральной области — к деформации ротовой щели, невозможности принимать пищу [5, 6].

Локализованные гемангиомы лечатся успешно стандартными методами: хирургическое удаление, криодеструкция, диатермокоагуляция, фототермолиз и т.д. Гемангиомы, занимающие 2—3 анатомические области и сложные анатомические образования лица — центральный отдел лица, околоушно-жевательную область или глубокие пространства, ставят хирургов перед непростым выбором оптимального метода лечения [7]. Возникает вопрос об объемном оперативном вмешательстве с сохранением удовлетворительных косметических результатов с учетом последующего роста ребенка. Консервативная терапия гемангиом (глюкокортикостероиды, интерфероны или винкристины) вызывает серьезные побочные эффекты [8]. Определенный прогресс в лечении инфантимальных гемангиом связан с применением неселективного бета-адреноблокатора — пропранолола [4, 9, 10].

Изложенное является основанием поиска адекватного выбора метода лечения, тактики ведения пациента, определения четких показаний к началу терапии.

Цель исследования — повышение эффективности лечения гемангиом лица у детей за счет применения в комплексном лечении неселективного бета-адреноблокатора — пропранолола.

Материал и методы

В течение 2014—2018 гг. в отделении челюстно-лицевой хирургии БУЗ ВО ВОДКБ № 2 проведено обследование и медикаментозное лечение 18 детей — 5 (27,7%) мальчиков и 13 (72,3%) девочек — с гемангиомами челюстно-лицевой области. Средний возраст при старте курса консервативной терапии составил 2,5 мес.

Среди обследованных в 38,8% ($n = 7$) случаев отмечали локализованную гемангиому (в пределах одной анатомической области). У 44,4% ($n = 8$) пациентов гемангиомы занимали 2—3 смежные анатомические области. В 16,8% ($n = 3$) наблюдений диагностировали распространенные сосудистые образования лица (занимающие более 3 анатомических областей) или в сочетании с поражением других анатомических зон (аногенитальная область).

В одном случае ранее проводилось лигирование приводящего сосуда, в другом — резекция опухоли. У обоих пациентов объем хирургического лечения оказался недостаточным, отмечался продолженный рост сосудистой опухоли.

Факторами, влияющими на выбор тактики лечения, явились скорость пролиферации гемангиомы, анатомическая локализация опухоли, глубина локализации опухоли (поверхностная, смешанная, глубокая).

При поступлении в стационар всем пациентам проводилось стандартное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, стандартный биохимический анализ крови, ультразвуковую доплерографию сосудистой опухоли в режиме цветового доплеровского картирования, электрокардиографию, консультацию кардиопедиатра. Компьютерная томография с введением внутривенного контраста проводилась 3 пациентам с распространенными гемангиомами для визуализации объема, локализации и характера кровоснабжения.

Для лекарственной терапии гемангиом лица у детей применяли неселективные бета-адреноблокаторы — оригинальный «Пропранолол» и препараты с действующим веществом «пропранолол» в составе — «Индерал», «Обзидан», «Анаприлин». Во всех случаях родители ребенка давали информированное добровольное согласие на использование лекарственного средства по непрямому назначению.

Стартовая доза лечения, с учетом данных о степени элиминации препарата, составила 1 мг/кг с частотой приема 2 раза в день. При отсутствии побочных эффектов, на 3-й день доза вводимого препарата повышалась до лечебной и соответствовала 2 мг/кг — 3 раза в день. Назначение и прием препарата осуществлялись после консультации и при наблюдении кардиопедиатра. Всем больным после приема первой дозы препарата каждый час проводился мониторинг артериального давления и пульса на протяжении 12 ч. Затем эти показатели измерялись ежедневно через час после приема препарата.

Средний срок госпитализации составил 7 дней, в течение которого ежедневно оценивали локальные изменения и гемодинамику. Результат лечения оценивали визуально и объективизировали по данным ультразвукового исследования. Восприимчивость к терапии и гемодинамические показатели регистрировали с момента начала терапии в течение всего периода лечения.

На амбулаторном этапе ежемесячно проводили мониторинг лабораторных анализов крови, мочи, электрокардиографию, взвешивание. После осмотра педиатра пациентов осматривал челюстно-лицевой хирург. При осмотре проводили измерение площади поражения, оценивали цвет, консистенцию гемангиомы, осуществляли фотографирование. На основании данных визуального осмотра, объективных показателей, изменения веса ребенка проводили коррекцию дозы препарата. Каждые 3 мес проводили контрольную ультразвуковую доплерографию сосудистой опухоли. По факту достижения удовлетворительных лечебных результатов, отсутствию динамики регрессии образования доза постепенно снижалась до полной отмены препарата.

Результаты и обсуждение

Минимальный курс лечения составил 6 мес, средний — 9 мес, максимальный — 13 мес.

Уже через несколько дней консервативного лечения отмечалось снижение кровотока в гемангиоме и прекращение ее роста. Визуально отмечено снижение интенсивности окраски гемангиомы и уменьшение площади и объема сосудистой опухоли. При ультразвуковом исследовании глубина поражения в начале исследования составила 15,6 (5—26) мм. Контрольное исследование через 1 мес от начала исследования выявило сокращение глубины поражения до 11 (4—21) мм. Общая переносимость препарата расценена как хорошая, без серьезных гемодинамических изменений.

На фоне приема неселективных бета-адреноблокаторов отмечена проходящая брадикардия (снижение частоты сердечных сокращений не более 10—15%), снижение артериального давления на 5—7 мм рт. ст. в первую неделю лекарственной терапии. Далее заметных отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы на протяжении всего курса лечения не наблюдалось. Отклонений показателей электрокардиограммы от возрастной нормы не отмечали. Изменения лабораторных показателей крови и мочи соответствовали границам физиологической нормы.

Двое детей были сняты с лечения. В одном случае (локализованная гемангиома скуловой области) отмечалась индивидуальная непереносимость препарата в виде неукротимой диареи. В другом наблюдении у пациента с распространенной гемангиомой (множественные смешанные гемангиомы кожи лица, шеи, околушных слюнных желез, полости рта и глотки) лечение прекращено по причине локализации гемангиомы в верхней трети трахеи в области голосовых складок с формированием стриктуры. Ребенок переведен в профильное отделение, где назначена стандартная гормонотерапия преднизолоном. Оценить результаты их лечения не представляется возможным, несмотря на отмеченную остановку роста образований и снижение кровенаполнения опухоли по данным ультразвуковой доплерографии.

У 11 (61,1%) детей лечение завершено, прием препарата окончен. Сроки наблюдения по завершению курса лечения составили 12—24 месяцев. Из них 4 (22,2%) пациентам не потребовалось никакого дополнительного лечения после консервативного курса (рис.1. а, б, в). Была констатирована инволюция образования, удовлетворявшая эстетическим запросам родителей.

Прооперированы 2 (11,1%) детей после того, как сформировались необходимые условия (с ростом ребенка увеличился объем непораженных мягких тканей вокруг образования, зарубцевался крупный участок некроза новообразования), 5 (27,8%) через 12 мес после отмены препарата и динамического наблюдения за локальным статусом проведен неселективный фототермолиз оставшейся капиллярной сети с хорошим косметическим результатом.

Ещё 5 (27,8%) пациентов продолжают получать лекарственную терапию неселективными бета-адреноблокаторами до настоящего времени. Курс лече-



Рис. 1. Больная Ф. Гемангиома подглазничной области слева на этапах лечения пропранололом. Общий срок лечения 9 мес. Стойкая ремиссия в течение 24 мес.

a — возраст 5 мес. Перед началом курса лечения пропранололом; *б* — возраст 10 мес. Промежуточный этап курса лечения пропранололом; *в* — возраст 14 мес. Завершение курса лечения пропранололом.



Рис. 2. Больная С. Гемангиома щечной области, верхней губы справа. Общий срок лечения пропранололом 11 мес. Находится на стадии отмены лечения.

a — возраст 1 мес. Перед началом курса лечения пропранололом; *б* — возраст 7 мес. Промежуточный этап курса лечения пропранололом; *в* — возраст 12 мес. Завершающий этап курса лечения пропранололом.

ния не завершено, однако отмечается положительная динамика, заключающаяся в стойкой деградации объемов опухоли (рис. 2, *a*, *б*, *в*).

У всех детей достоверно зарегистрировано уменьшение площади и объема гемангиомы. Лучшие результаты зарегистрированы в лечении венозной формы гемангиомы. Более быстрая инволюция наступала у детей, начавших лечение с раннего (1—2 мес) возраста. У детей более старшего (4 мес) возраста динамика изменений занимала более продолжительный срок, а конечные результаты были сравнительно хуже.

Выводы

1. Обычное динамическое наблюдение за больным ребенком в надежде на спонтанный регресс со-

судистой опухоли нерационально, а в случае бурного роста — абсолютно недопустимо.

Отсутствие своевременного и адекватного лечения способствует росту опухоли, развитию осложнений, снижению качества жизни пациентов.

2. Локализация сосудистой опухоли в челюстно-лицевой области, быстрый рост, ведущий к необратимым функциональным и эстетическим нарушениям, является прямым показанием к активной терапии.

3. Выбор пациентов для курса лекарственной терапии неселективными бета-адреноблокаторами должен быть тщательным и обдуманным, основанным не только на знании нозологии, но и на обязательных, дополнительных и лабораторных методах исследования, консультации кардиолога.

4. Диагностика сосудистых опухолей, как правило, не вызывает затруднения. Выбор метода лечения зависит от распространенности, интенсивности роста и локализации гемангиомы.

5. Лечение гемангиом лица у детей неселективными бета-адреноблокаторами в качестве самостоятельного метода не является золотым стандартом, а относится к методу выбора в случае невозможности или высокого риска оперативного лечения или входит в состав комбинированного лечения.

6. Консервативное лечение детей с гемангиомами лица требует терпения и ответственности со стороны родителей и врача.

7. Сокращение сроков лечения недопустимо, так как возрастной критерий является определяющим в прогрессировании гемангиом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережнова С.Г. Основные направления лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(1): 96—102.
2. Нурмеева А.Р., Миролубов А.Л., Нурмеев И.Н. Современные технологии в диагностике и лечении гемангиом. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7: 356—9.
3. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г. Место пропранолола в лечении инфантильных гемангиом. *Детская больница*. 2012; 4: 46—8.
4. Степанов И.В., Ольшанский М.С., Харитонов Д.Ю., Коротких Н.Г. Патоморфологические изменения тканей гипervasкулярного образования на фоне эндоваскулярного лечения. *Вестник новых медицинских технологий*. [Электронный журнал]. 2015; 1: 2—14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5133.pdf> (дата обращения: 25.03.2015). <https://doi.org/10.12737/10412>.
5. Чижевская И.Д. Неинвазивный метод лечения врожденных гемангиом челюстно-лицевой области у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015; 3: 160—6.
6. Шептий О.В., Круглова Л.С. Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 3: 178—83.
7. Buckmiller L.M., Munson P.D., Dyamenahalli U., Dai Y., Richter G.T. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120 (4): 676—81. <https://doi.org/10.1002/lary.20807>.
8. Gey A., Ezzidine K., Diallo A. Stay in NICU and infantile haemangioma development. *EADV*. 2014; 29: 566—573. <https://doi.org/10.1111/jdv.12639>.
9. Keller R.G., Patel K.G. Evidence-Based medicine in the treatment of infantile hemangiomas facial. *Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2015; 23 (3): 373—92. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.04.009>.
10. Mawn LA. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am. Orthopt. J.* 2013; 63: 6—13. <https://doi.org/10.3368/aoj.63.1.6>.

REFERENCES

1. Berezhnova S.G. The main directions of treatment of hemangiomas of orbital and paraorbital localization in children. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2013; 6(1): 96—102. (in Russian)
2. Nurmeeva A.R., Mirolyubov A.L., Nurmeev I.N. Modern technologies in the diagnosis and treatment of hemangiomas. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; 7: 356—9. (in Russian)
3. Polyayev Yu.A., Postnikov S.S., Mylnikov A.A., Narbutov A.G. The place of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Det'skaya bol'nitsa*. 2012; 4: 46—8. (in Russian)
4. Stepanov I.V., Olshansky M.S., Kharitonov D.Yu., Korotkikh N.G. Patho-morphological changes of tissue of hypervasculature formation at the endovascular treatment. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. [Elektronnyy zhurnal]. 2015; 1: 2—14. (in Russian) <https://doi.org/10.12737/10412>.
5. Chizhevskaya I.D. Non-invasive treatment of congenital hemangiomas of the maxillofacial area in children. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 2015; 3: 160—6. (in Russian)
6. Sheptiy O.V., Kruglova L.S. Infant hemangioma: classification, clinical picture and methods of correction. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2016; 3: 178—83. (in Russian)
7. Buckmiller L.M., Munson P.D., Dyamenahalli U., Dai Y., Richter G.T. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120(4): 676—81. <https://doi.org/10.1002/lary.20807>.
8. Gey A., Ezzidine K., Diallo A. Stay in NICU and infantile haemangioma development. *EADV*. 2014; 29: 566—573. <https://doi.org/10.1111/jdv.12639>.
9. Keller R.G., Patel K.G. Evidence-Based medicine in the treatment of infantile hemangiomas facial. *Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2015; 23 (3): 373—392. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.04.009>.
10. Mawn LA. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am. Orthopt. J.* 2013; 63: 6—13. <https://doi.org/10.3368/aoj.63.1.6>.

Поступила 05.09.2019
Принята в печать 16.10.2019