

Иновационные технологии в лечении гемангиом у детей.

**Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Страшок А.И., Хаин М.А.,
Санина И.А.**

Гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль, поражающая детей до 1-го года и имеющая характерное клиническое течение. Гемангиомы встречаются примерно у 10 из 100 малышей. У 80% детей эти опухоли появляются в период от первых 2-х недель до 2-х месяцев после рождения. Чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков (в соотношении 3:1) и у недоношенных [1, 2, 3]. Гемангиомы являются следствием нарушения развития сосудов в эмбриональный период, которые составляют более 50% всех опухолей детского возраста. Установлена высокая митотическая активность в клетках опухоли. В то же время, отмечена возможность спонтанной регрессии гемангиом, что соответствует опухолевой природе заболевания. Несмотря на свою доброкачественность, гемангиомы отличаются быстрым прогрессирующим ростом. Разрастаясь, они разрушают окружающие ткани и наносят ребенку значительный косметический ущерб. В первую очередь это относится к гемангиомам лица и головы. При локализации гемангиом на веках, ушной раковине, носу, а также на слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей помимо косметических проблем, могут возникать и физиологические в виде нарушений функций важных органов (зрение, слух, дыхание) [3, 4, 5].

Особенностью течения гемангиом является непредсказуемость их «поведения», порой небольшая, точечная гемангиома щеки в течение 2-3 недель может превратиться в обширную и глубокую ангиому сложной анатомической локализации (например, гемангиома околоушной области, без тенденции к остановке роста) [2, 4, 5].

Помимо этого, гемангиомы могут изъязвляться, вызывать кровотечения и инфицироваться.

Спонтанной регрессии подвергаются около 7-8% простых гемангиом, находящихся на «закрытых» участках тела и только у доношенных детей в возрасте старше 1 года [1, 5, 6].

Процесс течения гемангиом достаточно сложный и требует постоянного внимания за состоянием гемангиом. Особенно быстрый рост ангиом наблюдается в первое полугодие жизни ребенка. После года рост замедляется, кроме ангиом сложной анатомической локализации. Поскольку в раннем возрасте прогноз неопределенный, иногда возможны нарушения витальных функций, лечение гемангиом следует начинать как можно раньше, и даже недоношенность ребенка не является противопоказанием к раннему лечению. Очень важно вовремя отличить гемангиому от сосудистой мальформации (т.н. "винного пятна"), пиогенной гранулемы, звездчатой ангиомы, беспигментной меланомы, ангиосаркомы. В большинстве случаев опытному специалисту достаточно клинического осмотра для постановки правильного диагноза.

Международной группой экспертов ВОЗ "Гемангиомы в детском возрасте" определен основной спектр методов, используемых в лечении гемангиом: лазеротерапия, криодеструкция, склерозирование гемангиом спиртом и хирургическое иссечение. Однако эти методы лечения имеют свои недостатки: применение наркоза, возможность образования рубцовой ткани и психологическая травма у ребенка. В тяжелых случаях возможно применение системных кортикостероидов, винкристин или циклофосфамид, но из-за большого количества побочных эффектов поиск эффективного нехирургического лечения продолжается [4, 5, 6, 7].

В июне 2008 года группа французских ученых впервые установила, что пропранолол может сдерживать рост сосудистых гиперплазий (гемангиом). Этот факт был обнаружен случайно группой исследователей детской больницы «Бордо» (Франция). У двоих детей с гемангиомами лица на фоне лечения преднизолоном развилась гипертрофическая кардиомиопатия. Для коррекции этих нарушений был назначен

неселективный β -блокатор пропранолол. На следующий день после начала лечения гемангиома изменила цвет от интенсивно красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь. После этих первоначальных изменений через несколько месяцев изменения выражались лишь в остаточной телеангиоэктазии кожи [9, 10, 11].

Действие пропранолола при гемангиомах в настоящее время активно изучается. Ранние и отдаленные эффекты пропранолола на гемангиомы могут быть связаны с различными фармакологическими механизмами: ранние эффекты (посветление поверхности гемангиомы в течение 1-3 дней после начала терапии) связаны с вазоконстрикцией в связи со снижением высвобождения NO. Дальнейший эффект связан с блокированием проангиогенных сигналов, в результате чего подавляется рост сосудов. Отдаленные эффекты характеризуются индукцией апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках, что приводит к регрессии опухоли [10, 11]. Сообщение о новом методе лечения гемангиом было опубликовано в *New England Journal of Medicine* 12 июня 2008 года.

В октябре 2012 года были опубликованы данные метанализа 1162 случаев гемангиом у детей, часть из которых получали лечение пропранололом и системными кортикостероидами. Была доказана достоверная эффективность лечения бетаблокатором по сравнению с кортикостероидами и значительное снижение побочных эффектов [12].

В настоящее время схема лечения сосудистых гемангиом бетаблокаторами не разработаны. В ряде статей рекомендуется использовать схему 2-3х кратного приема пропранолола в начальной дозе 0,5-1мг/кг, с последующим повышением до 3мг/кг, длительность курса составляет 6-12 месяцев. Противопоказаниями к его применению являются астматические приступы, аллергические реакции, возможно развитие гипогликемии [12, 13].

Клинический пример №1.

Ребенок Ч., 5 мес., обратились в Областную детскую клиническую больницу с жалобами на изменения на коже в виде возвышающихся гиперемированных образований, местами кровоточащих.

Ребенок от 6 беременности, протекавшей без особенностей, 3-х срочных родов. Ребенок родился в срок, с массой тела 3400, закричал сразу. Находился на грудном вскармливании.

Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту.

В течение 1-х суток жизни у ребенка появились изменения на коже головы, ягодиц, туловища в виде гиперемированных, округлых, возвышающихся над поверхностью окружающей неизменной кожи, пятен. В последний месяц появились не обильные кровотечения из мест соприкосновения пораженных участков кожи и одежды ребенка.

При объективном осмотре: масса тела 6500 гр, рост 55 см, ЧСС=144-125 уд. в мин., ЧД=34 в мин., АД=95/60 мм.рт.ст.

На коже головы в области большого родничка – возвышающаяся гемангиома 5×4 см (рис.1); на левом плече гемангиома 5×5 см, возвышающаяся на 8 мм (рис.2); на левом боку в области 10 ребра – гемангиома 5×5 см (рис.3); гемангиома правой стопы и пальцев правой нижней конечности (рис.4); обширная гемангиома ягодиц и области промежности, с изъязвлениями (рис.5). Все гемангиомы имели темно красный цвет, возвышались над поверхностью неизменной кожи примерно на 4-5 мм, местами кровоточили.



Рис.1. Ребенок Ч., 5 мес.



Рис.2. Ребенок Ч., 5 мес.



Рис.3. Ребенок Ч., 5 мес.



Рис.4. Ребенок Ч., 5 мес.



Рис.5. Ребенок Ч., 5 мес., до лечения пропранололом.

В легких аускультативно дыхание пуэрильное. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные, короткий систолический шум в II м/р справа. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 2,0 см ниже края реберной дуги.

Клинический анализ крови: Нб – 100 г/л; эритроциты – $3,4 \times 10^{12}$ /л; ЦП – 0,88; лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л; э-2%, п-3%, с-54%, л-35; м-6%; СОЭ – 2 мм/час; ретикулоциты – 20%; тромбоциты – 308×10^9 /л. Клинический анализ мочи – в норме. Коагулограмма: время свертывания – 6 мин 15 сек, время рекальцификации – 3 мин, толерантность плазмы к гепарину – 5 мин 02 сек, тромботест 5 ст., фибриноген – 178,8 г/л, ПТИ – 76,8%, эталон желатиновый тест (+), фибриноген-В (++) . Холестерин – 3,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 4800 нмоль/с л. УЗИ органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, в левой доле 2 гипэхогенных очага 9 мм и 7 мм, очаги без четких контуров, изоэхогенный очаг 14×12 мм. В правой доле – у ворот печени очаг 6 мм, у края печени очаг 8 мм, 6-7-й сегменты – очаги 8 и 10 мм. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки – без особенностей. Нейросонография: эхогенность ткани мозга не изменена, межполушарная щель в норме, очаги глиоза в таламусах до 3-х мм, борозды, сосудистые сплетения без особенностей. ЭКГ: ритм синусовый, нарушения процессов реполяризации. ДпЭхоКГ: ДдДЖ=29,6 мм; ДсЛЖ=20,8 мм; Т МЖП=4,4 мм; Т зсЛЖ=4,8 мм; ДО=33,8 мл; СО=14,0 мл; УО=19,9 мл; ФВЛЖ=59%; Δ р кл.ЛА=7,3 мм Нр; Δр нисх. Ао=7,8 мм Нр.

Диагноз: множественный неонатальный гемангиоматоз с поражением внутренних органов.

Консультация детского хирурга: в связи с обширностью поражений хирургическое лечение противопоказано.

Ребенку назначен анаприлин с дозы 1 мг/кг/сут в 2 приема с мониторингом ЧСС и АД через 30 мин в течение 3-х часов после приема препарата. Доза повышалась через каждые 2 дня до 3-х мг/кг/сут. На фоне приема анаприлина отмечалось урежение ЧСС до 90 уд. в мин, снижение АД до 80/45 мм Нр. Гемодинамически значимой брадикардии и артериальной гипотонии не было.

Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжать прием анаприлина в дозе 3 мг/кг/сут.

При осмотре через 1 месяц состояние ребенка удовлетворительное. Обращало внимание изменение цвета гемангиом с синюшно-красного до более ярко-красного, местами с сиреневатым оттенком, образования стали более мягкие на ощупь и плоские, исчезли участки кровоточивости.

При осмотре через 3 месяца от начала терапии – цвет гемангиом изменился на розовый, на ягодичах появились мелкие белесоватые островки здоровой кожи по периферии гемангиом, образования стали мягкой консистенции (рис.6).



Рисунок 6. Ребенок Ч., 8 мес., после 3 месячного курса пропранолола.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, структура однородная, эхогенность повышена, объемные образования не определялись.

Ребенок получал анаприлин (пропранолол) в течение 6 месяцев с последующим постепенным снижением дозы, вплоть до отмены препарата. Гемангиомы подвергаются обратному разрешению (рис.7).



Рисунок 7. Ребенок Ч., 1 год 2 мес., после 6 месячного курса пропранолола.

Клинический пример №2.

Ребенок М., 1,5 мес., обратились в Областную детскую клиническую больницу с жалобами на изменения на коже лица, шеи, околоушной области в виде возвышающихся гиперемированных образований, одышку.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне гестоза, 1-х срочных родов. Ребенок родился в срок, с массой тела 4100, закричал сразу. Находился на грудном вскармливании.

Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту.

В течение 1-х суток жизни у ребенка появились изменения на коже лица, шеи, околоушной области слева в виде гиперемизированных, округлых, возвышающихся над поверхностью окружающей неизменной кожи, пятен. В последние 2 недели отмечается появление стридорозного дыхания, рост гемангиом в подбородочной области.

При объективном осмотре: масса тела 4800 гр, рост 57 см, ЧСС=140-133 уд. в мин., ЧД=32 в мин., АД=100/50 мм.рт.ст.

В области левой щеки, нижней губы, околоушной области слева, языка и диафрагмы полости рта определялись темно-красные образования с неровными контурами, возвышающиеся над неизменной кожей на 1-2мм; в подбородочной области определялось объемное образование 4*5 см, изменяющее конфигурацию шеи (рис.8).



Рисунок 7. Ребенок М., 1,5 мес., до начала приема анаприлина.

В легких аускультативно дыхание пуэрильное. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные, короткий систолический шум в II м/р справа. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 2,0 см ниже края реберной дуги.

Клинический анализ крови: Hb – 136 г/л; эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л; ЦП – 0,91; лейкоциты – $8,3 \times 10^9$ /л; э-4%, п-1%, с-25%, л-61; м-9%; СОЭ – 3 мм/час; ретикулоциты – 10%; тромбоциты – 324×10^9 /л. Клинический анализ мочи – в норме. Коагулограмма: время свертывания – 9 мин 50 сек, время рекальцификации – 1,5 мин, толерантность плазмы к гепарину – 8 мин 18 сек, тромботест 5 ст., фибриноген – 399,6 г/л, ПТИ – 80,0%, эталон желатиновый тест (-), фибриноген-В (-). УЗИ органов брюшной полости и почек: патологических изменений не выявлено. Нейросонография: умеренное повышение эхогенности перивентрикулярных зон, межполушарная щель в норме, единичные мелкие очаги глиоза, в сосудистом сплетении слева киста 4 мм. ЭКГ: ритм синусовый, нарушения процессов реполяризации. ДпЭхоКГ: ДдЛЖ=21,6 мм; ДсЛЖ=12,7 мм; Т МЖП=4,1 мм; Т зсЛЖ=4,6 мм; ДО=15,5 мл; СО=3,9 мл; УО=11,6 мл; ФВЛЖ=75%; Δ р кл.ЛА=7,6 мм Нр; ср. давление в ЛА 18 мм Нр, функционирующее овальное окно, д=3,3мм, сброс лево-правый.

МРТ мягких головного мозга и шеи: в области околоушной железы слева, в подчелюстной, в крыловидной области визуализируется образование поликистозной структуры размерами 59*42*24 мм, оказывающее воздействие на окружающие ткани (рис.8).

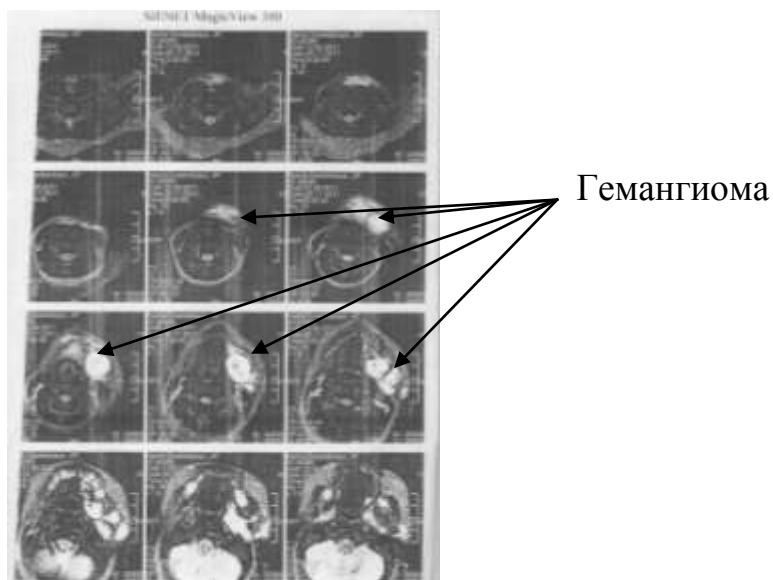


Рисунок 8. Данные МРТ головного мозга и шеи до приема анаприлина.
Диагноз: множественный неонатальный гемангиоматоз с поражением внутренних органов.

Консультация детского хирурга: хирургическое лечение не показано в связи со сложностью расположения гемангиом.

Ребенку назначен анаприлин с дозы 0,5 мг/кг/сут в 3 приема с мониторингом ЧСС и АД через 30 мин в течение 3-х часов после приема препарата. Доза повышалась через каждые 2 дня до 3-х мг/кг/сут. На фоне приема анаприлина отмечалось урежение ЧСС до 87 уд. в мин, снижение АД до 85/55 мм Нг. Гемодинамически значимой брадикардии и артериальной гипотонии не было.

Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжать прием анаприлина в дозе 3 мг/кг/сут.

Через 6 месяцев после назначения анаприлина при повторном осмотре состояние ребенка удовлетворительное. Отмечается регресс гемангиом как по данным объективного осмотра (рис.9), так и по результатам МРТ (рис.10).



Рисунок 9. Ребенок М., 7,5 мес., после 6 месячного курса анаприлина.

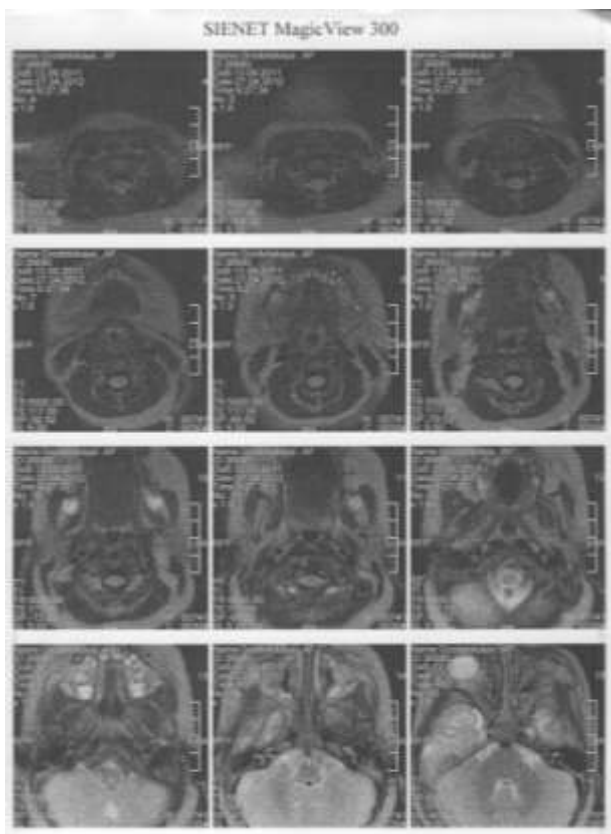


Рисунок 10. Данные МРТ головного мозга и шеи после 6 месячного курса анаприлина.

Учитывая положительную динамику в регрессе гемангиом, ребенку в течение 2 недель анаприлин был отменен.

Список литературы.

1. Шафранов В. Спонтанный регресс гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // Врач. — 1997. — № 4. — С. 16-17.
2. Шафранов В. Лечение гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // Врач. — 1996. — № 9. — С. 17-18.

3. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей / Е.В. Кожевников, Н.В. Маркина, В.А. Кожевников [и др.] // Детская хирургия. — 2009. — № 6. — С. 31-34.
4. Богомолец О.В., Сай И.Б. Опухоль детского возраста. Новое в диагностике и лечении гемангиом / О.В. Богомолец, И.Б. Сай // Косметолог – 2010. - №1.
5. Пащенко Ю.В., Вивчарук В.П., Пащенко К.Ю. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения / Ю.В. Пащенко, В.П. Вивчарук, К.Ю. Пащенко // Медицина неотложных состояний. – 2011. - №6 (37).
6. Буторина А.В. Современное лечение гемангиом у детей / А.В. Буторина, В.В. Шафранов // Лечащий врач. — 1999. — № 5. — С. 61-64.
7. Хирургические болезни детского возраста: Учебник: В 2 т. / Под ред. Ю.Ф. Исакова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — Т. 2. — 584 с.
8. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие: В 2 т. / Матиас Прокоп, Михаэль Галански / Под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — Т. 1. — 416 с.
9. Marcia L. Buck. Oral Propranolol for Hemangiomas of Infancy / *Pediatr Pharm.* 2010;16(8)
10. <http://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview>
11. Leslie P. Lawley, Elaine Siegfried, Jane L. Todd. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations / *Pediatric Dermatology* Vol. 26 No. 5 610–614, 2009
12. <http://www.medscape.com/viewarticle/773457>
13. <http://www.cincinnatichildrens.org/health/h/hemangioma>