

УДК 616-006.311.03-053.2

А.А. Переяслов¹, В.Ф. Рибальченко², О.О. Лосев³

Інфантильна гемангіома

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Одеський національний медичний університет, Україна

Paediatric surgery.Ukraine.2020.3(68):49-57; doi 10.15574/PS.2020.68.49

For citation: Pereyaslov AA, Rybalchenko VF, Losev OO. (2020). Infantile hemangioma. Paediatric Surgery.Ukraine. 3(68):49-57; doi 10.15574/PS.2020.68.49

Інфантильна гемангіома є однією із найчастіших доброякісних судинних вад у дітей. Водночас, низка питань щодо класифікації, діагностики та вибору методу лікування залишаються дискусійними. У роботі наведені сучасні дані про класифікацію, клінічний перебіг, діагностику та принципи лікування інфантильної гемангіоми.

У більшості випадків спостерігається неускладнений клінічний перебіг інфантильної гемангіоми, проте у частини пацієнтів можуть виникати ускладнення. Найчастішими ускладненнями інфантильних гемангіом є виразкування, обструкція, функціональні порушення та спотворюючий ефект. Незважаючи на те, що більшість інфантильних гемангіом може спонтанно зникати, частина із них потребує лікування. Представлені основні методи лікування інфантильної гемангіоми: використання β -блокаторів (системне та топічне), лазеротерапія та хірургічне лікування.

Інфантильні гемангіоми, незважаючи на уявну простоту діагностики, повинні лікуватись у спеціалізованих центрах. Раннє виявлення гемангіом із високим ризиком вимагає пильної уваги педіатрів, що має на меті запобігти розвитку ускладнень. Хоча доведена ефективність пропранололу для лікування усіх форм інфантильних гемангіом, необхідні подальші дослідження з тривалим спостереженням для визначення його впливу на розвиток нервової системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфантильна гемангіома, діагностика, лікування

Infantile hemangioma

A.A. Pereyaslov¹, V.F. Rybalchenko², O.O. Losev³¹Danylo Halytsky Lviv national medical university, Ukraine²Shupyk national academy of postgraduate education, Kyiv, Ukraine³Odessa national medical university, Ukraine

Infantile hemangioma is one of the most common benign vascular malformations in children. Besides that, some questions about classification, diagnostic, and choice of method of treatment remains the questionable. The modern data about classification, clinical course, diagnostic, and main principles of treatment of infantile hemangioma are presented in this work.

In most cases, the uncomplicated clinical course of infantile hemangioma was observed. However, in some patients the complications may arise. Ulceration, obstruction, functional impairment, and disfigurement are the most often complications of infantile hemangioma. Although, most infantile hemangiomas tend to regress spontaneously, some of them required the treatment. Applying of the β -blockers (systemic or topical), laser therapy, and surgery are the main methods that used for the treatment of infantile hemangiomas.

Patients with infantile hemangiomas, despite the simplicity of diagnostic, should be treated on specialized centers. Early detection of at-risk infantile haemangioma is a major point, requiring an increased awareness by paediatricians, with the aim to prevent the complications development. However, it was proven the efficacy of propranolol treatment for the all types of infantile hemangiomas, the long-term follow-up studies are needed to assess its safety with regard to neurodevelopment.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: infantile hemangioma, diagnostic, treatment.

Инфантильная гемангиома

А.А. Переяслов¹, В.Ф. Рыбальченко², А.А. Лосев³¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина³Одесский национальный медицинский университет, Украина

Инфантильная гемангиома является одной из наиболее частых доброкачественных сосудистых мальформаций у детей. В то же время, ряд вопросов относительно классификации, диагностики и выбора метода лечения остаются дискуссионными. В работе представлены современные данные о классификации, клиническом течении, диагностике и принципах лечения инфантильной гемангиомы.

Огляди

В большинстве случаев наблюдается неосложненное клиническое течение инфантильной гемангиомы, а у части пациентов могут возникать осложнения. Наиболее частыми осложнениями инфантильных гемангиом являются изъязвление, обструкция, функциональные нарушения и обезображивание. Несмотря на то, что большинство инфантильных гемангиом может спонтанно исчезать, часть из них требует лечения. Представлены основные методы лечения инфантильной гемангиомы: использование β -блокаторов (системное и топическое), лазеротерапия и хирургическое лечение.

Дети с инфантильными гемангиомами, несмотря на простоту диагностики, должны лечиться в специализированных центрах. Раннее выявление гемангиом с высоким риском требует пристального внимания педиатров, имея целью предупреждение развития осложнений. Хотя доказана эффективность пропранолола для лечения всех форм инфантильных гемангиом, необходимы дальнейшие исследования с длительным наблюдением для определения его влияния на развитие нервной системы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, диагностика, лечение.

Серед судинних мальформацій інфантильні гемангіоми (ІГ) є найчастішими доброякісними пухлинами м'яких тканин, які виявляються у 4–5% немовлят [30,59]. Клінічно ІГ проявляються на другому тижні після народження, проте глибокі гемангіоми можуть залишатися невидимими до 2–4 місяців після народження [22,60]. Найтипівішими місцями локалізації ІГ є голова та шия, проте ІГ можуть виникати будь-де на шкірі або внутрішніх органах [60]. Більшість ІГ не потребують лікування, оскільки в них відбувається спонтанний регрес, проте у 10–15% дітей можуть виникати ускладнення, що потребують відповідного лікування [40].

Класифікація інфантильних гемангіом

Інфантильні гемангіоми в літературі часто описувалися під назвами «полунична гемангіома», «полуничний невус», «полуничний знак», «капілярна гемангіома» та «ювенільна гемангіома» [22,30,44]. Для опису ІГ у 1894 р. А. Patterson використав термін «полуничний невус» [52]. W. Lister був першим, хто поставив за мету охарактеризувати цю патологію більш конкретно [45]. Він розділив ці утворення залежно від глибини – яскраво-червоні поверхневі ураження, із блакитним відтінком глибокі ураження та змішані з центральною, поверхневою судинною сіткою, яка оточена більш глибокою основою. І тільки у 1982 р. було визначено, що гемангіоми відрізняються від інших судинних мальформацій [48]. ІГ проявляються характерним ростом (і можливою інволюцією) після народження, тоді як інші судинні мальформації є повністю сформованими на момент народження і залишаються відносно стабільними у клінічному перебігу [64]. Згідно із сучасною класифікацією судинних аномалій, яка запропонована Міжнародним товариством із вивчення судинних аномалій (International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA), ІГ відносяться до доброякісних судинних пухлин, які, крім того, включають вроджені, веретенноклітинні, епітеліоїдні, дольчасті капілярні гемангіоми та пучкову ангиому [34].

За глибиною та конфігурацією ІГ можна поділити наступним чином [30]:

- Поверхнева ІГ – яскраво-червона, часто у вигляді бруківки або гальки, судинна папула або бляшка, яку раніше називали «полунична гемангіома» (рис. 1А).
- Глибока ІГ – синьо-фіолетова або кольору шкіри підшкірна папула або вузлик, що стискається, яку раніше називали «кавернозна гемангіома» (рис. 1Б).
- Комбінована ІГ – містить поверхневий та глибокий компонент, часто має вигляд поверхневої ІГ, яка знаходиться над глибокою ІГ (рис. 1В).

Залежно від поширеності ІГ можна поділити таким чином:

- Локальна ІГ – солітарна, ізольована ІГ, зазвичай у вигляді папули, бляшки або вузлика (рис. 2А).
- Сегментарна ІГ – та, що локалізується на значній або цілій частині тіла (верхня або нижня кінцівка, половина обличчя тощо) із чіткими межами (рис. 2Б).
- Мультифокальна ІГ – численні окремі локальні ІГ, які не займають певної ділянки тіла (рис. 2В).
- Невизначені ІГ – ті, що не належать до жодної категорії, частково або повністю проліферують (рис. 2Г).

Чинники ризику виникнення інфантильних гемангіом

Частота виникнення ІГ зростає серед передчасно народжених дітей, уражуючи 22–30% немовлят із масою тіла менше 1000 г [21,29]. Дівчата, особливо європейської раси, також знаходяться у зоні ризику виникнення ІГ, а співвідношення до чоловічої статі коливається в межах від 3:1 до 5:1 [20,21,60]. Більш докладно чинники ризику наведено в таблиці 1.

Клінічний перебіг інфантильних гемангіом

У переважній більшості немовлят ІГ відсутня на момент народження. Клінічний перебіг ІГ не відрізняється в немовлят, які народилися вчасно, і тих, що народилися недоношеними [40]. Тоді як поверхневі ІГ клінічно проявляються протягом перших тижнів або місяців після народження, то

глибокі ІГ потребують більше часу щоби стати наявними [20,60]. Доклінічними ознаками ІГ можуть бути слабка червона пляма, ділянка блідості шкіри внаслідок вазоспазму, гематома-подібні прояви або телеангіоектазії (рис. 3). Після латентного періоду, який триває протягом 1–3 тижнів, настає фаза проліферації.

Швидка проліферація ІГ спостерігається упродовж перших місяців життя, а найбільш суттєвий її ріст – у період 5–7 тижнів [30]. У випадку поверхневої ІГ рання фаза проліферації завершується приблизно у віці 5 місяців. При сегментарних і глибоких ІГ фаза проліферації триває 9–12 місяців і, зрідка, до 2 років [6,40]. Після цього настає фаза стабілізації, з можливою спонтанною інволюцією, яка зазвичай починається орієнтовно в межах першого року життя [19,44,59]. Зворотний розвиток ІГ характеризується зменшенням її випинання над рівнем шкіри, пом'якшенням та зміною кольору. У 90% дітей регресія ІГ завершується у віці до 4 років [3], натомість при глибокій ІГ вона більш повільна і може тривати до 7–8 років [40]. За відсутності будь-якого лікування у 70% дітей після регресії ІГ залишаються зміни шкіри у вигляді телеангіоектазії (рис. 4А), надлишку фіброзно-жирової тканини (рис. 4Б) та її дряблості внаслідок руйнування еластичних волокон [3].

Знання про клінічний перебіг ІГ дозволяють адекватно оцінити необхідність втручання в дітей з ІГ.

Ускладнення

До 12% дітей із ІГ потребують скерування до хірурга і мають схильність до розвитку ускладнень [28]. До чинників, які сприяють розвитку ускладнень, належать сегментарні, невизначені, великі та ІГ на обличчі [7,14,28]. Тип ускладнення залежить від локалізації та розміру гемангіоми, а також віку дитини. При цьому сегментарні ІГ більш схильні до розвитку ускладнень (найчастіше виразкування) порівняно з локальними ІГ [19].

Обструкція та функціональні порушення

Обструкція органів зору спостерігається вже на ранніх стадіях проліферації ІГ [40]. Гемангіоми, які розташовані на повіці або близько до ока, можуть зумовити розвиток перманентної амбліопії, особливо при ІГ більше 1 см, астигматизму або косоокості (рис. 5) [20,40,56].

Окрім того, може виникнути проптоз, погане закривання повіки та ушкодження зорового нерва [55].

Навколоушні ІГ, при тривалому існуванні (понад один рік), можуть зумовити втрату слуху та пору-

Таблиця 1

Чинники ризику виникнення інфантильних гемангіом [7,12,20,21,30,33,59]

Недоношеність
Низька маса тіла при народженні
Багатоплідна вагітність
Прееклампсія
Гестаційна гіпертензія (гіпертензія, що зумовлена вагітністю)
Аномалії плаценти
Передлежання плаценти
Вагітність у старшому віці
Жіноча стать
Європейська раса
Інвазивні процедури під час вагітності (дослідження проб ворсин хоріона, амніоцентез)
Допоміжні репродуктивні технології (екстракорпоральне запліднення)
Лікування прогестероном
Куріння або споживання алкоголю під час вагітності

шення мовлення [60]. Обструкція в ділянці ніздрі або слухового проходу виникає зрідка [40].

Сегментарні ІГ у ділянці підборіддя, на передній поверхні шиї та навколо рота і/або паранотові мають високий ризик наявності ІГ у дихальних шляхах, що може зумовити важкі дихальні розлади [49,58,63], а великі ІГ на шиї – порушення рухів із розвитком позиційної кривоший [32,40]. ІГ, локалізовані нижче голосових зв'язок (субглоткові ІГ), достатньо часто проявляються симптоматикою обструкції дихальних шляхів, яку помилково можуть розцінювати, як інфекційний або запальний круп або реактивні захворювання дихальних шляхів [5,38,63]. При збільшенні ІГ у цих дітей виникає двофазовий стридор і «гавкаючий» кашель [38].

Виразкування – найчастіше ускладнення ІГ, що виявляється у 10–25% пацієнтів, яких скеровують до спеціалізованих лікарень [9,28]. Найчастіше виразкування ІГ спостерігається у віковому проміжку 4–8 місяців після народження, коли відбувається активна фаза проліферації ІГ [38]. Раннім симптомом можливого виразкування є зміна кольору по краях утворення [9]. Розмір, локалізація та тип гемангіоми є визначальними для розвитку цього ускладнення: наявність великих, поверхневих і сегментарних ІГ, які локалізуються на губах, голові та шиї, промежині (рис. 6). Крім того, постійний вплив вологи або наявність мацерації сприяють виразкуванню [9,31].

Виразкування ІГ може супроводжуватися кровотечею, яка в більшості випадків є незначною і добре контролюється накладанням «давлючої» пов'язки, і лише у випадках ІГ, що розташовані на волосистій

Огляди



А. Поверхнева ІГ волосистої частини голови



Б. Глибока ІГ привушної ділянки



В. Комбінована ІГ

Рис. 1. Типи інfantильних гемангіом залежно від глибини розташування



А. Локальна ІГ



Б. Сегментарна ІГ



В. Мультифокальна ІГ



Г. Невизначена ІГ привушної ділянки

Рис. 2. Типи інfantильних гемангіом залежно від поширеності



А



Б

Рис. 4. Залишкові явища після інволюції інfantильних гемангіом. (А) Телеангіоектазія. (Б) Телеангіоектазія і надлишок фіброзно-жирової тканини



Рис. 5. Інfantильна гемангіома, яка розташована на повіці



А



Б



В

Рис. 3. Доклінічні прояви інfantильних гемангіом. (А) Малопомітна червона пляма. (Б) Чітко окреслена зона вазоспазму (так звана «анемічна пляма»). (В) Зона вазоспазму і телеангіоектазії



А



Б



В

Рис. 6. Виразкування інfantильних гемангіом (А) Променяна, (Б) Навколоушна ділянка, (В) Передпліччя



Рис. 7. Інfantильні гемангіоми, локалізовані на кінчику носа

частині голови можуть утворюватися «глибокі» виразки з розвитком значної кровотечі [14,16].

Спотворення

Ефект спотворення найчастіше спричиняють ІГ, локалізовані на обличчі (рис. 7) або навколоушній ділянці (рис. 1Б), а також великі гемангіоми у ділянці грудної залози в дівчат [40].

Ефект спотворення зумовлюється формуванням рубців на шкірі або деформацією анатомічних ділянок, а ризик його виникнення суттєво вищий, ніж ризик виникнення функціональних або життєвонебезпечних наслідків [38]. За даними різних авторів, у більшості дітей, які отримували терапію для попередження неконтрольованого росту ІГ, виникали незворотні спотворення [32,53,57].

Реферальна оцінка інфантильних гемангіом

Деформації, що мають ефект спотворення внаслідок ІГ, її виразкування можуть мати негативний вплив на якість життя, соціальну активність, емоційне і психологічне самопочуття не тільки в дитини з ІГ, але й в її батьків [8]. Тому лікарям первинної ланки (сімейні лікарі, дільничні педіатри) необхідно визначити, яких дітей з ІГ необхідно скерувати у спеціалізовані дитячі клініки для попередження виникнення ускладнень. Раннє визначення тяжкості ІГ важливе для своєчасного початку лікування і, відповідно, зниження ризику ускладнень [15].

Наводимо двоетапну оцінку ІГ, яка розроблена групою експертів [42] (рис. 8).

Діагностика

Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження дозволяє встановити діагноз ІГ, насамперед поверхнево розташованих утворень. Натомість, глибоко розташовані ІГ можуть викликати труднощі для діагностики. Зокрема, навколоушні ІГ, які є найчастішими пухлинами цієї ділянки у дітей до 4 місяців, можуть проявлятися у вигляді глибоко розташованої пухлини, без шкірних проявів [65]. При зборі анамнезу потрібно звертати увагу на час виникнення утворення, динаміку його росту, наявність ускладнень.

У більшості пацієнтів немає необхідності в додаткових методах обстеження.

Ультрасонографія (УСГ) показана при глибоких, комбінованих і мультифокальних ІГ. Гемангіома при УСГ має вигляд чітко обмеженого утворення з високою щільністю судин, без патологічних змін в оточуючій жировій тканині, з рівномірною, пульсую-

Реферальна Оцінка Інфантильної Гемангіоми		Ім'я Прізвище Вік Дата появи гемангіоми
Дати відповіді на 6 питань, позначивши «Так» або «Ні»		
Ускладнення або потенційний ризик ускладнень (виразкування, порушення зору, утруднене харчування, стридор)	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	
Центральна частина обличчя і/або очі	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	
Середня лінія попереково-крижової ділянки	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	
Розмір ≥ 4 см (локальна або сегментарна)	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	
Кількість гемангіом ≥ 5	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	
Якщо хоч на одне питання є відповідь «Так», дитину необхідно скерувати у спеціалізований центр		
Якщо всі відповіді «Ні», необхідно заповнити наступний опитувальник		

Реферальна Оцінка Інфантильної Гемангіоми			
Для кожного критерію відмітити «Так» чи «Ні»			
Критерії			Бали
Локалізація гемангіоми	Інші ділянки обличчя, ніж попередньо зазначені	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 3 бали («Ні» 0 балів)
	Шия, зона під'язу, волосиста частина голови	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 2 бали («Ні» 0 балів)
Розмір найбільшої гемангіоми	≥ 1 см на інших ділянках обличчя, ніж попередньо зазначені	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 3 бали («Ні» 0 балів)
	Від 2 до 4 см на інших ділянках, ніж попередньо зазначені	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 2 бали («Ні» 0 балів)
Вік дитини та ріст гемангіоми	< 2 місяців	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 3 бали («Ні» 0 балів)
	≥ 2 місяці і ≤ 4 місяці, із чіткими ознаками росту гемангіоми протягом двох тижнів	<input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні	Якщо «Так» 2 бали («Ні» 0 балів)
Разом			
При сумі балів ≥ 4 , дитину необхідно скерувати у спеціалізований центр			
При сумі балів < 4 необхідне постійне спостереження			

Рис. 8. Двоетапна реферальна оцінка інфантильної гемангіоми

чою судинною сіткою зі швидким кровотоком за даними доплерографії [27].

При мультифокальних ІГ необхідне УСГ органів черевної порожнини, оскільки в цих дітей існує високий ризик наявності гемангіом печінки [30,32]. Показання до використання додаткових методів обстеження в дітей з ІГ наведено в таблиці 2.

Лікування

Хоча в багатьох дітей ІГ можуть спонтанно регресувати, проте частина пухлин потребує лікування [13]. Клінічні керівництва з лікування ІГ рекомендують починати лікування упродовж першого місяця життя [38]. Дослідження останніх років стосовно різних режимів і методів лікування ІГ, зокрема пероральна, системна і місцева терапія, лазеротерапія, хірургічне лікування та активне спостереження, впроваджені у практику лікування дітей з ІГ.

Показання

Оскільки значна частина ІГ може спонтанно регресувати, то показання до використання різних методів лікування залежать від розмірів і локалізації ІГ, віку дитини, потенційного психосоціального впливу в майбутньому, а також вибору батьків [19].

Огляди

Таблиця 2

Показання до використання інструментальних методів обстеження дітей з інфантильними гемангіомами [40]

Інструментальні методи обстеження	Показання	Мета
УСГ з доплерографією	Глибокі ІГ; мультифокальні або печінкові ІГ; сегментарні ІГ; ІГ, що розташовані по серединній лінії попереково-крижової ділянки	Оцінити глибину та розміри ІГ; за наявності ІГ у печінці, оцінити величину та кількість утворень і виключити наявність ниркових та урогенітальних вад; виключити наявність прихованого дисморфізму хребта; диференційна діагностика судинних мальформацій
Ехокардіографія	Великі або мультифокальні ІГ; PHACE-синдром; попереково-крижові ІГ	Виключити наявність серцевих та аортальних вад, серцевої недостатності
МРТ/МРА	Сегментарні ІГ	Виключити інтракраніальні, цереброваскулярні вади та вади хребта
Консультація офтальмолога	Періорбітальна ІГ; PHACE синдром	Виключити амбліопію або асоційовані вади
Скринінг системи коагуляції	Мультифокальна інтрапечінкова ІГ	Виключити ДВС (тромбоцити, фібриноген, D-димери) при МЛТ
Скринінг ТСГ	Великі або мультифокальні ІГ	Виключити вторинний гіпотиреоз

Примітки: МРТ – магнітно-резонансна томографія, МРА – магнітно-резонансна ангіографія, ТСГ – тиреостимулюючий гормон, МЛТ – мультифокальний лімфоангіоендотеліоматоз із тромбоцитопенією, PHACE – Posterior fossa anomaly, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiovascular anomalies, Eye anomalies.

Показаннями до лікування є:

Життєнебезпечні ІГ: обструктивні субглоткові ІГ; ті, що можуть зумовлювати компресію нервових структур; кровотечі, зокрема з гемангіом у травному каналі, або при виразкуванні ІГ, великі ІГ, що спричиняють серцеву недостатність або дисфункцію печінки.

ІГ, що зумовлюють функціональні порушення: періокулярні ІГ, що зумовлюють амбліопію; ІГ, що локалізуються на носі або в зовнішньому слуховому проході; ІГ з виразкуванням.

Великі ІГ, що можуть викликати спотворення, зокрема ті, що локалізуються на носі, губах, періокулярних зонах і навколо грудної залози в дівчат [40].

Системна терапія

Пропранолол. На сьогодні препаратом першої лінії в лікуванні дітей з ІГ вважається пропранолол, який є неселективним β -адреноблокатором [39,40]. Точні механізми впливу пропранололу на ІГ не визначені, проте допускається, що він впливає на вазоспазм, блокує ангіогенез, індукує апоптоз, пригнічує продукування оксиду азоту, прискорює трансформацію стовбурових клітин гемангіоми в адипоцити та впливає на систему ренін-ангіотензин [18,35,36,43,50]. Пероральне застосування пропранололу гідрохлориду (*Hemangeol*) схвалене US Food and Drug Administration (FDA) у 2014 р. для лікування проліферуючих ІГ, що потребують системної терапії [25]. За результатами контрольованих рандомізованих досліджень [41], великих когортних досліджень [66] та мета-аналізу понад 1260 випадків [46], позитивний ефект від застосування пропранололу становить

96–98%, а у 60% пацієнтів настає повна або майже повна регресія гемангіоми. Рецидив ІГ частіше спостерігається за наявності сегментарних або глибоких ІГ, а їх частоту можна зменшити шляхом подовження тривалості лікування (до 12 місяців) [2].

Рекомендована доза пропранололу становить 2–3 мг/кг на добу. У дітей віком до 1 місяця і масою тіла менше 5 кг лікування починають з дози 1 мг/кг/добу, яку ділять на два прийоми; за відсутності побічних реакцій дозу поступово (по 0,5 мг) збільшують до 2 мг/кг/добу. У дітей від 1 місяця і масою тіла понад 5 кг початкова доза становить 2 мг/кг/добу з наступним поступовим збільшенням до 3 мг/кг/добу. У недоношених дітей або за наявності вроджених вад початкова доза становить 0,5 мг/кг/добу із поступовим збільшенням до 2 мг/кг/добу у три прийоми по досягненні віку 6 місяців [13,15,30,38,40]. З метою запобігання гіпоглікемії пропранолол необхідно приймати під час їжі [38].

Побічні ефекти при пероральному застосуванні пропранололу переважно зворотні та доброякісні. Серед побічних ефектів найчастіше (20–25%) виявляються порушення сну, сонливість, дратівливість та відчуття похолодіння нижніх кінцівок, у менше 1% пацієнтів можуть виникати бронхоспазм або бронхіоліт, асимптомна гіпотензія, а ще рідше – брадикардія, атріовентрикулярна блокада, шлунково-кишкова симптоматика і гіпоглікемія [15,38,40]. Необхідно відмітити, що брадикардія та гіпотензія, які можуть бути наслідком дії β -блокаторів, у дітей, які перед початком лікування мали серцеві порушення, були незначно вираженими або взагалі не

проявлялись [11,19,62]. Питання про обов'язковість ЕКГ моніторингу в дітей, які отримують пропранолол, залишається дискусійним – за даними одних дослідників, це є обов'язковим [23], натомість у протокол FDA ЕКГ моніторинг не включений [54].

Передчасне переривання лікування пропранололом показане при поганому пероральному годуванні, діареї, появі хрипів та обструктивному бронхіті [40].

Інші β-блокатори. Надолол [4], атенолол [1] і ацебутолол [26] – представники β-блокаторів, які використовують у лікуванні ІГ. Атенолол і ацебутолол є селективними β-блокаторами, і відповідні дози цих середників вибірково впливають на β₁-рецептори, підсилюючи їх терапевтичний ефект, уникаючи при цьому побічних ефектів, характерних для інших β-блокаторів [13]. Проте даних про ефективність та безпечність цих середників порівняно з пропранололом недостатньо.

Місцева терапія

Місцева ін'єкційна терапія. Місцеве введення середників для лікування ІГ характеризується точним діапазоном дії, більш високою місцевою концентрацією та меншою частотою системних побічних реакцій. Для місцевого введення використовують блеомицин та інші антиміотичні середники [10,24] або кортикостероїди (тріамценолон, бетаметазон) [17,51]. Хоча в дослідженнях стосовно введення антиміотичних препаратів для лікування пропранолол-резистентних ІГ показана їх ефективність, проте в немовлят введення цих препаратів є небажаним, що зумовлено їхньою цитотоксичною дією [40]. Місцеве введення кортикостероїдів може супроводжуватись атрофією шкіри, крім того, ін'єкції тріамциналону болючі, підвищують ризик пригнічення функції надирників та виникнення емболії [13,17,40].

Місцеве застосування β-блокаторів. Після успішного впровадження β-блокаторів для лікування ІГ дослідники звернули увагу на місцеве застосування β-блокаторів (тімолол та пропранолол). Теоретично, топічні β-блокатори діють лише місцево в зоні ураження, не потрапляючи в системну циркуляцію. Топічні β-блокатори включають пропранолол у вигляді гелю або крему, очні краплі тімололу (гідрогель) та краплі кортеололу [13]. У мультицентричному когортному дослідженні доведено, що використання тімололу для лікування поверхневих ІГ має хороший клінічний ефект і добру переносимість [53]. Водночас, при порівнянні терапевтичного ефекту перорального застосування пропранололу і топічного використання ті-

мололу в дітей із поверхневими ІГ виявлено однакові результати [68]. На сьогодні не існує загальноприйнятих схем лікування ІГ із використанням топічних β-блокаторів, проте, якщо буде доведена ефективність та безпечність їх використання, то топічні β-блокатори можуть стати препаратами «першої лінії» в лікуванні невеликих і поверхневих ІГ, локалізованих у проблемних ділянках, зокрема повіках і зоні геніталій.

Лазеротерапія. Лазер селективно діє на хромофори ІГ із переважанням гемоглобіну, що містить кисень, які абсорбують світловий промінь, що зумовлює розвиток коагуляції в зоні ураження [61]. Для лікування ІГ використовують різні лазери – пульсуючий лазер на барвниках (PDL), Nd:YAG-лазер та вуглекислотний лазер [13]. Після впровадження пропранололу у клінічну практику лазеротерапія використовується як складова лікування ІГ за наявності залишкових явищ (телеангіоектазії, еритематозні бляшки) [37]. При використанні лазеротерапії можуть спостерігатися побічні ефекти, зокрема больовий синдром, місцеві набряки, зрідка формування «грубих» рубців і виразкування з виникненням кровотечі [67].

Хірургічне лікування. Хірургічне лікування включає ранні та відтерміновані втручання з різними показаннями й наслідками. Ранні втручання показані у дітей з обструктивними проявами ІГ (періорбітальні, пара- і субглоткові ІГ) за наявності протипоказань до використання пропранололу (бронхіальна астма, вроджені блокади серця) [47], при розвитку органної дисфункції, виникненні кровотечі або ІГ, локалізованих на волосистій частині голови [16]. До переваг хірургічного втручання можна віднести швидке повне видалення утворення, короткий період лікування і покращення вигляду зони ураження, проте після втручання можуть залишатися деформовані рубці, які, своєю чергою, потребують хірургічної корекції. Відтерміновані втручання використовуються самостійно або в поєднанні з лазеротерапією для лікування залишкових явищ після терапії пропранололом (атрофічне зморщування шкіри, зміна кольору, надлишкова фіброзно-жирова тканина), а інколи – при анатомічному спотворенні [40].

Висновки

Інфантильні гемангіоми, незважаючи на уявну простоту діагностики, повинні лікуватись у спеціалізованих центрах. Раннє виявлення гемангіом із високим ризиком вимагає пильної уваги педіатрів, що має на меті запобігти розвитку ускладнень. Хоча доведена ефективність пропранололу для лікування усіх форм

Огляд

інфантильних гемангіом, необхідні подальші дослідження з тривалим спостереженням для визначення його впливу на розвиток нервової системи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F et al. (2014). Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 70 (6): 1045–1049. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.905.
2. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S et al. (2013). Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*. 169 (6): 1252–1256. doi: 10.1111/bjd.12432.
3. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM et al. (2011). Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 127 (4): 1643–1648. doi: 10.1097/PRS.0b013e318208d2ac.
4. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM et al. (2015). Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 32 (6): 853–857. doi: 10.1111/pde.12686.
5. Bitar MA, Moukarbel RV, Zalzal GH. (2005). Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over the past 17 years. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 132 (2): 226–231. doi: 10.1016/j.otohns.2004.09.136.
6. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E et al. (2008). Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol*. 144 (12): 1632–1637. doi: 10.1001/archderm.144.12.1632.
7. Castrén E, Salminen P, Gissler M et al. (2016). Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration. *Acta Paediatr*. 105 (8): 940–945. doi: 10.1111/apa.13460.
8. Cazeau C, Blei F, Gonzáles Hermosa MDRF et al. (2017). Burden of infantile hemangioma on family: an international observational cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*. 34 (3): 295–302. doi: 10.1111/pde.13133.
9. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA et al. (2007). Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 151 (6): 684–689. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.055.
10. Chang L, Chen H, Yang X et al. (2018). Intraleisional bleomycin injection for propranolol-resistant hemangiomas. *J Craniofac Surg*. 29 (2): e128–130. doi: 10.1097/SCS.0000000000004152.
11. Chang L, Ye X, Qiu Y et al. (2016). Is propranolol safe and effective for outpatient use for infantile hemangioma? A prospective study of 679 cases from one center in China. *Ann Plast Surg*. 76 (5): 559–563. doi: 10.1097/SAP.0000000000000506.
12. Chen XD, Ma G, Chen H et al. (2013). Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study. *Pediatr Dermatol*. 30 (4): 457–461. doi: 10.1111/pde.12042.
13. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH et al. (2019). Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med*. 7 (22): 692. doi: 10.21037/atm.2019.10.47.
14. Cheng CE, Friedlander SF. (2016). Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 35 (3): 108–116. doi: 10.12788/j.sder.2016.050.
15. Chinnadurai S, Snyder K, Sathe N et al. (2016). Diagnosis and management of infantile hemangioma. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Report No: 16-EHC002-EF.
16. Cho YK, Ryu DW, Chung HY et al. (2015). Surgical management of scalp infantile hemangiomas. *J Craniofac Surg*. 26 (4): 1169–1172. doi: 10.1097/SCS.0000000000001561.
17. Couto JA, Greene AK. (2014). Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 67 (11): 1469–1474. doi: 10.1016/j.bjps.2014.07.009.
18. Dai Y, Hou F, Buckmiller L et al. (2012). Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 138 (2): 177–182. doi: 10.1001/archoto.2011.1096.
19. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Section on Dermatology, Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. (2015). Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 136 (4): e1060–1104. doi: 10.1542/peds.2015-2485.
20. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Section on Dermatology, Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. (2015). Diagnosis and management of infantile hemangioma: executive summary. *Pediatrics*. 136 (4): 786–791. doi: 10.1542/peds.2015-2482.
21. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR et al. (2020). Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 16 (4): 377–384. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2.
22. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. (1999). Hemangiomas in children. *Engl J Med*. 341 (3): 173–181. doi: 10.1056/NEJM199907153410307.
23. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al. (2013). Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 131 (1): 128–140. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
24. Düzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Acu B, Bör Ö. (2019). Infantile hemangioma: efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response. *Pediatr Int*. 61 (5): 459–464. doi: 10.1111/ped.13830.
25. FDA. (2014). HEMANGEOLTM (propranolol hydrochloride oral solution) [cited 2019 Sep 25]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205410s000lbl.pdf.
26. Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C et al. (2011). Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 137 (5): 471–478. doi: 10.1001/archoto.2011.55.
27. Gorincour G, Kokta V, Rypens F et al. (2005). Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol*. 35 (12): 1178–1185. doi: 10.1007/s00247-005-1557-9.
28. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. (2006). Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 118 (3): 882–887. doi: 10.1542/peds.2006-0413.
29. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Hemangioma Investigator Group et al. (2007). Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 150 (3): 291–294. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.003.
30. Harter N, Mancini AJ. (2019). Diagnosis and management of infantile hemangiomas in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 66 (2): 437–459. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.011.
31. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC et al. (2009). Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 19 (2): 152–156. doi: 10.1684/ejd.2008.0576.
32. Hoeger PH, Harper JL, Baselga E et al. (2015). Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 174 (7): 855–865. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
33. Hunjan MK, Schoch JJ, Anderson KR et al. (2017). Prenatal risk factors for infantile hemangioma development. *J Invest Dermatol*. 137 (4): 954–957. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.047.
34. International Society for the Study of Vascular Anomalies. (2014). ISSVA classification of vascular anomalies. Accessed: April 2015. URL: issva.org/classification.
35. Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. (2014). Biology of infantile hemangioma. *Front Surg*. 1: 38. doi: 10.3389/fsurg.2014.00038.

36. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. (2015). The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 172 (1): 24–32. doi: 10.1111/bjd.13388.
37. Kessels JP, Hamers ET, Ostertag JU. (2013). Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatol Surg*. 39 (3 Pt 1): 414–421. doi: 10.1111/dsu.12081.
38. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 143 (1): e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
39. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. (2008). Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 358 (24): 2649–2651. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
40. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. (2017). Infantile haemangioma. *Lancet*. 390 (10089): 85–94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
41. Léauté-Labrèze C, Hoeger PH, Mazereeuw-Hautier J et al. (2015). A randomized controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 372 (8): 735–746. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
42. Léauté-Labrèze C, Torres EB, Weibel L et al. (2020). The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics*. 145 (4): e20191628. doi: 10.1542/peds.2019-1628.
43. Li H, Lou Y, Zhang R et al. (2019). Propranolol accelerates hemangioma stem cell transformation into adipocyte. *Ann Plast Surg*. 83 (5): e5–e13. doi: 10.1097/SAP.0000000000002104.
44. Liang MG, Frieden IJ. (2014). Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg*. 23 (4): 162–167. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.017.
45. Lister W. (1938). The natural history of strawberry naevi. *Lancet*. 231 (5991): 1429–1434.
46. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. (2013). Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 30 (2): 182–191. doi: 10.1111/pde.12089.
47. Mawn LA. (2013). Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am Orthopt J*. 63: 6–13. doi: 10.3368/aoj.63.1.6.
48. Mulliken JB, Glowacki J. (1982). Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 69 (3): 412–422. doi: 10.1097/00006534-198203000-00002.
49. Orloff SJ, Isakoff MS, Blei F. (1997). Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a «beard» distribution. *J Pediatr*. 131 (4): 643–646. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70079-9.
50. Pan WK, Li P, Guo ZT, Huang Q, Gao Y. (2015). Propranolol induces regression of hemangioma cells via the down-regulation of the PI3K/Akt/eNOS/ VEGF pathway. *Pediatr Blood Cancer*. 62 (8): 1414–1420. doi: 10.1002/pbc.25453.
51. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP et al. (2010). Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. *Skinmed*. 8 (1): 9–11.
52. Patterson A. (1894). Spontaneous cure of a naevus maternus – large vascular tumor occupying side of neck. *South Med Rec*. 24: 477.
53. Puttgen K, Lucky A, Adams D, Hemangioma Investigator Group et al. (2016). Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 138 (3): e20160355. doi: 10.1542/peds.2016-0355.
54. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA et al. (2015). Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas? a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 72 (3): 465–472. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.019.
55. Reem RE, Golden RP. (2014). Periocular hemangiomas and lymphangiomas. *Pediatr Clin North Am*. 61 (3): 541–553. doi: 10.1016/j.pcl.2014.03.007.
56. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E et al. (2006). Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J AAPOS*. 10 (3): 262–268. doi: 10.1016/j.jaaapos.2006.01.210.
57. Shah SD, Baselga E, McCuaig C et al. (2016). Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics*. 137 (4): e20151754. doi: 10.1542/peds.2015-1754.
58. Sherrington CA, Sim DK, Freezer NJ, Robertson CF. (1997). Subglottic haemangioma. *Arch Dis Child*. 76 (5): 458–459. doi: 10.1136/ad.76.5.458.
59. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M et al. (2017). Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth Defects Res*. 109 (11): 809–815. doi: 10.1002/bdr2.1023.
60. Soliman YS, Khachemoune A. (2018). Infantile hemangiomas: our current understanding and treatment options. *Dermatol Online J*. 24 (9): 13030/qt5jt8q9km.
61. Tan OT, Murray S, Kurban AK. (1989). Action spectrum of vascular specific injury using pulsed irradiation. *J Invest Dermatol*. 92 (6): 868–871. doi: 10.1111/1523-1747.ep12696885.
62. Tang LY, Hing JW, Tang JY et al. (2016). Predicting complications with pretreatment testing in infantile haemangioma treated with oral propranolol. *Br J Ophthalmol*. 100 (7): 902–906. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307284.
63. Uthuriague C, Boccara O, Catteau B et al. (2016). Skin patterns associated with upper airway infantile haemangiomas: a retrospective multicentre study. *Acta Derm Venereol*. 96 (7): 963–966. doi: 10.2340/00015555-2357.
64. Wassef M, Blei F, Adams D et al. (2015). Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 136 (1): e203–e214. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
65. Weber FC, Greene AK, Adams DM et al. (2017). Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 102: 61–66. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.035.
66. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD et al. (2016). Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European propranolol in the treatment of complicated haemangiomas (PITCH) taskforce survey. *Br J Dermatol*. 174 (3): 594–601. doi: 10.1111/bjd.14233.
67. Witman PM, Wagner AM, Scherer K et al. (2006). Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med*. 38 (2): 116–123. doi: 10.1002/lsm.20294.
68. Wu HW, Wang X, Zhang L et al. (2018). Topical timolol vs oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Front Oncol*. 8: 605. doi: 10.3389/fonc.2018.00605.

Відомості про авторів:

Переяслов Андрій Анатолійович – д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка 31. <http://orcid.org/0000-0002-1225-0299>

Рибальченко Василь Федорович – д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Лосев Олександр Олександрович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробьєва, 3.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2020 р., прийнята до друку 09.09.2020 р.