

Р.В. Грищенко^{1,2}¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ² ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець», Київ

Піогенна гранульома — гіпотези щодо етіопатогенезу, клінічні форми і ознаки, сучасні методи діагностики та вибір раціональної тактики лікування

Мета роботи — проаналізувати сучасні гіпотези щодо етіопатогенезу і клінічні ознаки піогенних гранулом (ПГ) та визначити значущість ультразвукової діагностики (УЗД) цих новоутворень для вибору індивідуалізованої тактики лікування з урахуванням стадії проліферації пухлин.

Матеріали та методи. Протягом 2020–2022 рр. у клініці ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець» (Київ) на амбулаторному лікуванні перебували 94 пацієнти з діагнозом «піогенна гранульома». Вік більшості (72 %) обстежених — від 1 до 12 років, що корелює з даними наукових досліджень інших авторів з відповідної проблеми. У всіх пацієнтів проводили збір анамнезу (зі слів батьків або особисто) щодо можливих причин виникнення новоутворень та для визначення характеру їхнього розвитку. Усім особам було проведено комплексне діагностичне інструментальне дослідження ПГ (дерматоскопія, УЗД, патогістологічна діагностика). Тактику лікування у кожному клінічному випадку вибирали індивідуалізовано з урахуванням результатів обстеження та з огляду на стадію проліферації пухлини (радіохвильове видалення або лікування із застосуванням імпульсного судинного лазера на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм).

Результати та обговорення. Всього було амбулаторно обстежено та проліковано 94 хворих з ПГ. За віком серед обстежених переважали діти від 1 до 8 (48 %) і від 8 до 12 років (24 %). Підлітків та осіб юнацького віку (12–18 років) було 6 %, старше 18 років — 22 %. У 45 пацієнтів новоутворення локалізувались на шкірі обличчя, у 7 — на шиї, у 9 — на верхніх кінцівках, у 6 — на нижніх кінцівках, у 27 — на шкірі тулуба. З урахуванням результатів комплексного обстеження хворих з ПГ, у тому числі даних УЗД шкіри в ділянках, уражених ПГ, що дає змогу визначити глибину інвазії пухлини разом з ектофітною частиною, в 87 клінічних випадках було проведено радіохвильове видалення новоутворень з їхньою подальшою патогістологічною діагностикою. В 6 клінічних випадках було обрано та здійснено терапію видалення ПГ з використанням імпульсного судинного лазера на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм. В одному клінічному випадку, враховуючи достатньо великий розмір пухлини (понад 2 см) та виявлену за даними УЗД значну васкуляризацію новоутворення, було виконано діагностичну ексцизійну біопсію в межах здорових тканин. Рецидиви ПГ після лікування спостерігали через 2 міс у 2 із 94 пацієнтів, зокрема після терапії імпульсним судинним лазером. У подальшому в цих двох пацієнтів ПГ було видалено за допомогою радіохвильового методу. Рецидивів захворювання не зареєстровано.

Висновки. Аналіз сучасних даних літератури щодо ПГ та результати власного клінічного спостереження і лікування хворих з відповідними новоутвореннями дають підстави стверджувати, що УЗД цих пухлин шкіри є достатньо інформативним і перспективним методом діагностики, який дає можливість виявити стадію проліферації та обрати раціональну індивідуалізовану тактику лікування. Враховуючи, що УЗД пухлини шкіри — відносно новий метод у дерматології, доцільними є подальші дослідження у відповідному напрямку, що дасть змогу підвищити її діагностичну інформативність.

Ключові слова

Піогенна гранульома, ультразвукова діагностика, тактика лікування.

Піогенна гранульома (ПГ), або ботріомікома, — це доброякісна проліферуюча судинна пухлина невідомої етіології. ПГ може виникати в осіб обох статей та в будь-якому віці, але переважно її виявляють у дітей [8]. Протягом попередніх десятиліть панувала думка, що ПГ є гіпертрофованою гранулематозною реакцією на інфекційне або гнійне ураження, що спонукало до використання таких термінів, як «ботріомікома» та «*granuloma pyogenicum*» [16]. ПГ є доброякісною проліферацією численних капілярів, які розташовуються у формі часточок. З метою уникнення термінологічної плутанини на підставі результатів патогістологічних досліджень ПГ/ботріомікому було запропоновано називати часточковою капілярною гемангіомою [15]. Найчастіше ПГ виникає на ділянках обличчя та верхньої частини тулуба.

Мета роботи — проаналізувати сучасні гіпотези щодо етіопатогенезу і клінічні ознаки ПГ та визначити значущість ультразвукової діагностики (УЗД) цих новоутворень для вибору індивідуалізованої тактики лікування з урахуванням стадії проліферації пухлин.

Низка авторів вважають, що ангіонеогенез є ґрунтовним процесом, який має важливе значення як для нормальної фізіології (репаративні процеси), так і для патофізіології (неопластичний процес, хронічний запальний процес тощо) [9]. Враховуючи це, ПГ становлять особливий інтерес, оскільки і досі існує припущення про дисрегенераторну природу цього новоутворення на тлі запального процесу [7]. Разом з тим зазначено, що лише у 7 % пацієнтів виникнення таких новоутворень було безпосередньо пов'язано з наявністю травми в анамнезі. Вірогідним чинником появи ПГ можуть бути також існуючі вади розвитку судин [2, 3, 17].

У літературі є дані про виникнення множинних дисемінованих ПГ після прийому пероральних контрацептивів, а також є одне повідомлення про появу ПГ після трансплантації нирки [1, 23].

Деякі автори вважають, що гормони і, зокрема, естрогени можуть підсилювати запальні реакції в тканинах, особливо в період вагітності [12]. Це вказує на доцільність проведення подальших досліджень, що сприятиме визначенню справжнього значення естрогенів у розвитку ПГ.

Численні дослідники вивчали можливий вплив низки лікарських препаратів на виникнення ПГ. Зокрема, було встановлено зв'язок виникнення ПГ після/або під час прийому системних та місцевих ретиноїдів, антиретровірусних [4], протипухлинних засобів [19], системного 5-фторурацилу [5], інгібіторів тирозинкінази (гефітініб, ерлотиніб, лапатиніб, афатиніб і осимерти-

ніб) [11, 21], інгібіторів BRAF (вемурафеніб, енкарафеніб) [10, 20], а також імуносупресивних засобів і, зокрема, антагоністів фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-альфа) — етанерцепту [18].

ПГ спочатку переважно має вигляд маленької папули червоного кольору, яка в подальшому, протягом тижнів або місяців, переходить у швидку екзофітну фазу росту і зрештою стабілізується. Забарвлення ПГ варіює від яскраво-червоного до фіолетового. Діаметр її коливається від кількох міліметрів до кількох сантиметрів залежно від фази росту та часу виникнення. Окремі поодинокі новоутворення можуть групуватись. Можливими є також дисеміновані ураження. Поверхня новоутворення може легко травмуватись, що провокує профузну кровотечу, яку важко зупинити. Переважна більшість пацієнтів з ПГ звертаються до лікаря із заклеваними пластыром новоутвореннями, щоб запобігти їхній можливій травматизації та виникненню кровотечі [16].

Можливі ускладнення лобулярної капілярної гемангіоми:

- виразка;
- крововилив від травми;
- вторинні інфекції;
- косметичне спотворення, яке може бути психологічним стресом для пацієнта, особливо якщо ураження локалізується на обличчі [14].

За даними патогістологічних досліджень часточкова капілярна гемангіома будується з часточок, складовими яких є капіляри, при цьому кожна часточка може містити центральну живильну кровеносну судину. Вони розвиваються всередині грануляційної тканини з посиленою васкуляризацією з часточками або пучками тонкостінних капілярів, що проникають у пухку фіброзну строму, із розсіяними фібробластами та змішаним запальним інфільтратом [15]. Проведення імуногістохімічного дослідження переважно є недоцільним, враховуючи характерний анамнез та гістологічну структуру. Разом з тим наявність атипичних новоутворень може потребувати проведення такого дослідження. Фарбування матеріалу є позитивним для судинних маркерів, таких як CD31, CD34 та антиген фактора VIII, але на відміну від інфантильної гемангіоми — негативним для транспортера глюкози-1 (GLUT1) [13, 22].

Основними методами лікування хворих на ПГ натеper є діагностична ексцизійна біопсія, радіохвильове видалення, яке характеризується незначною травматизацією, лазерне поетапне лікування імпульсним судинним лазером на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм, CO₂-лазером, а також глибока контактна криодеструкція. Врахо-

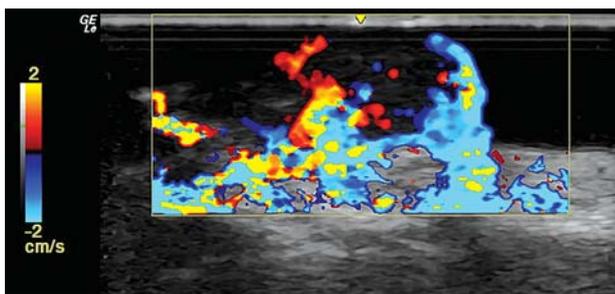


Рис. 1. Характерні УЗ-ознаки ПГ: новоутворення округлої форми, контури рівні, ехоструктура дифузно неоднорідна, гіпо- або анехогенна, активно васкуляризована



Рис. 2. Характерними дерматоскопічними ознаками ПГ є біла ороговіла облямівка навколо папули й однорідні червоні грудочки, розділені білими фібринними лініями, які за фактурою нагадують малину



Рис. 3. Пацієнтка С., 2 роки, з ПГ. До лікування



Рис. 4. Пацієнтка С., 2 роки, через 2 міс після видалення ПГ з використанням радіохвильового методу

вуючи те, що ПГ подібно до інфантильної гемангіоми експресує бета-адренергічні рецептори, останніми роками для її лікування запропоновано використовувати місцеві та пероральні бета-блокатори (тимолол, пропранолол, бетаксол) [6].

Матеріали та методи

Протягом 2020–2022 рр. у клініці ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець» (Київ) на амбулаторному лікуванні перебували 94 пацієнти з діагнозом «піогенна гранульома». Вік більшості (72 %) з них становив від 1 до 12 років, що корелює з даними наукових досліджень інших авторів з відповідної проблеми. У всіх пацієнтів проводили збір анамнезу (зі слів батьків або особисто) щодо можливих причин виникнення новоутворень та для визначення характеру їхнього розвитку. При цьому 88 пацієнтам попередньо робили УЗД для вибору найбільш раціональної тактики лікування. У 6 хворих УЗД новоутворення не проводили, враховуючи наявність кровотечі або з огляду на особливості анатомічної ділянки. Серед обстежених переважали діти віком від 1 до 8 (48 %), від 8 до 12 (24 %), від 12 до 18 (6 %) років та підлітки старше

18 років (22 %). Хворих чоловічої статі було 41, жіночої – 53.

Вибір тактики лікування здійснювали індивідуалізовано у кожному клінічному випадку з урахуванням результатів обстеження та з огляду на стадію проліферації пухлини (радіохвильове видалення або лікування із застосуванням імпульсного судинного лазера на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм).

Результати та обговорення

У 45 пацієнтів з клінічним та/або патогістологічним діагнозом ПГ (часточкова капілярна гемангіома) новоутворення локалізувались на шкірі обличчя, у 7 – на шиї, у 9 – на верхніх кінцівках, у 6 – на нижніх кінцівках, у 27 – на тулубі. Окремі клінічні випадки та результати УЗД обстежених із ПГ представлено на рис. 1.

Дерматоскопічні ознаки ПГ представлено на рис. 2.

З урахуванням даних УЗД шкіри в ділянках ураження ПГ, зокрема глибини інвазії пухлини разом з екзофітною частиною, в 87 клінічних випадках було проведено радіохвильове видалення з подальшою патогістологічною діагнос-

тикою. В 6 клінічних випадках здійснено терапію імпульсним судинним лазером на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм. В одному клінічному випадку, враховуючи достатньо великий розмір новоутворення (2 см) та посилену васкуляризацію пухлини за даними УЗД, виконано діагностичну ексцизійну біопсію в межах здорових тканин.

Рецидиви ПГ після проведеного лікування спостерігали через 2 міс у двох із 94 обстежених. Відповідні рецидиви були зареєстровані у пацієнтів після терапії імпульсним судинним лазером. У подальшому у цих двох пацієнтів ПГ було видалено з використанням радіохвильового методу і проведенням патогістологічної діагностики. Ускладнень після різних варіантів лікування не спостерігали в жодному клінічному випадку.

Один із результатів лікування представлено на рис. 3 і 4.

Батьки пацієнтки С., 2 років, повідомили про появу новоутворення, що виникло після травми. Його розміри протягом 2 тиж дуже швидко збільшувались і воно почало кровоточити. На підставі дерматоскопічних ознак та даних анамнезу було рекомендовано проведення УЗД новоутворення для вибору тактики лікування. Діагноз до проведення лікування: травмована ПГ. На рис. 4 представлено результати огляду через 2 міс після

видалення новоутворення з використанням радіохвильового методу і подальшим патогістологічним дослідженням. Згідно з результатами дослідження підтверджено діагноз ПГ.

Диференційну діагностику ПГ потрібно проводити з амеланотичною/малопігментною меланомою, невусом Шпіца, базальноклітинною карциномою та ангіосаркомою. З огляду на це незалежно від того, який метод лікування буде обрано, обов'язково має бути проведена патогістологічна діагностика, що дасть змогу максимально точно встановити диференційний діагноз.

Висновки

Аналіз сучасних даних літератури щодо проблеми ПГ та результати власного клінічного спостереження і лікування хворих з відповідними новоутвореннями дають підстави стверджувати, що УЗД цих пухлин шкіри є достатньо інформативним і перспективним методом діагностики, який дає можливість визначити стадію проліферації та обрати раціональну індивідуалізовану тактику лікування.

Враховуючи, що УЗД пухлини шкіри — відносно новий метод у дерматології, доцільними є подальші дослідження у відповідному напрямку, що дасть змогу підвищити її діагностичну інформативність.

Список літератури

- al-Zayer M, da Fonseca M, Ship JA. Pyogenic granuloma in a renal transplant patient: case report. *Spec Care Dentist*. 2001;21(5):187-90. doi: 10.1111/j.1754-4505.2001.tb00253.x.
- Andrikopoulou M, Chatzistamou I, Gkilas H, et al. Assessment of angiogenic markers and female sex hormone receptors in pregnancy tumor of the gingiva. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(8):1376-81. doi: 10.1016/j.joms.2013.03.009.
- Arbiser JL, Weiss SW, Arbiser ZK, et al. Differential expression of active mitogen-activated protein kinase in cutaneous endothelial neoplasms: implications for biologic behavior and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):193-7. doi: 10.1067/mjd.2000.111632.
- Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1776-7. doi: 10.1056/NEJM199806113382417.
- Curr N, Saunders H, Murugasu A, et al. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5-fluorouracil. *Australas J Dermatol*. 2006;47(2):130-3. doi: 10.1111/j.1440-0960.2006.00248.x.
- Dany M. Beta-blockers for pyogenic granuloma: A systematic review of case reports, case series, and clinical trials. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2019;18(10):1006-1010. PMID: 31584779.
- Fekrazad R, Nokhbatolfighahaei H, Khoei F, Kalhori KA. Pyogenic granuloma: surgical treatment with Er: YAG laser. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014;5(4):199-205. PMID: 25653822; PMCID: PMC4281984.
- Giblin A, Clover A, Athanassopoulos A, Budny P. Pyogenic granuloma — the quest for optimum therapy: audit of treaty of 408 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60:1030-5. doi: 10.1016/j.bjps.2006.10.018.
- Godfraind C, Calicchio ML, Kozakewich H. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. *Modern Pathology*. 2013;26(2):247-255. doi: 10.1038/modpathol.2012.148.
- Henning B, Stieger P, Kamarachev J, et al. Pyogenic granuloma in patients treated with selective BRAF inhibitors: another manifestation of paradoxical pathway activation. *Melanoma Res*. 2016;26(3):304-7. doi: 10.1097/CMR.0000000000000248.
- High WA. Gefitinib: a cause of pyogenic granulomalike lesions of the nail. *Arch Dermatol*. 2006;142(7):939. doi: 10.1001/archderm.142.7.939-a.
- Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodontol Res Suppl*. 1970;5:1-18.
- Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, et al. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40(4):231-239. doi: 10.1097/DAD.0000000000000983.
- Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1992;249(4):195-200. doi: 10.1007/BF00178468.
- Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol*. 1980;4:470-9. PMID: 7435775.
- Parul Sarwal, Kamolyut Lapumnuaypol. Pyogenic Granu-

- loma. 2021. November 21 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556077/>). PMID: 32310537.
17. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(4):267-76. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00931.x.
 18. Patruno C, Balato N, Cirillo T, et al. Periungual and subungual pyogenic granuloma following anti-TNF- α therapy: is it the first case? *Dermatol Ther.* 2013;26(6):493-5. doi: 10.1111/dth.12022.
 19. Piguat V, Borradori L. Pyogenic granuloma-like lesions during capecitabine therapy. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1270-2. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05000_6.x.
 20. Sammut SJ, Tomson N, Corrie P. Pyogenic granuloma as a cutaneous adverse effect of vemurafenib. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1265-7. doi: 10.1056/NEJMc1407683.
 21. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1425-33. doi: 10.1093/annonc/mdi279.
 22. Seyedmajidi M, Shafae S, Hashemipour G, et al. Immunohistochemical Evaluation of Angiogenesis Related Markers in Pyogenic Granuloma of Gingiva. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7513-6. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7513.
 23. Usui S, Kogame T, Shibuya M, et al. Case of multiple disseminated cutaneous lobular capillary hemangioma that developed while taking oral contraceptive pills. *J Dermatol.* 2019;46(6):e202–e203. doi: 10.1111/1346-8138.14762.

R.V. Hryshchenko^{1,2}

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

¹ *Dr. Bogomolets Institute of Dermatology and Cosmetology, Kyiv*

Pyogenic granuloma — hypotheses of etiopathogenesis, clinical forms and features, modern diagnostic methods and choice of rational treatment tactics

Objective — to analyze modern hypotheses of etiopathogenesis and clinical features of pyogenic granulomas (PG) and to determine the importance of ultrasound of these neoplasms for the choice of individualized tactics of their treatment, taking into account the stage of tumor proliferation.

Materials and methods. During 2020–2022, 94 patients with a diagnosis of «pyogenic granuloma» (PG) underwent outpatient treatment under our supervision at Dr. Bogomolets Institute of Dermatology and Cosmetology (Kyiv). The largest number of patients with PG examined by us was aged from 1 to 12 years (72 %), which correlates with the data of scientific research by other authors on the relevant problem. Anamnesis was collected in all examined patients (according to the patients and their parents) regarding the possible causes of neoplasms and the nature of their development. All the patients underwent a complex diagnostic instrumental examination of PG (dermoscopy, ultrasound, histopathology). The choice of treatment tactics was carried out individually in each specific clinical case, taking into account the results of the examination and the stage of tumor proliferation (radio wave removal or treatment with a 595nm pulsed dye laser was carried out).

Results and discussion. A total of 94 patients with PG were examined and treated on an outpatient basis. By age, children from 1 to 8 years old (48 %) and from 8 to 12 years old (24 %) prevailed among the examined. There were 6 % of teenagers and young adults (12–18 years old), 22 % over 18 years old. In 45 patients, neoplasms were localized on the skin of the face, in 7 — on the neck, in 9 — on the upper limbs, in 6 — on the lower limbs, in 27 — on the skin of the trunk. In 87 clinical cases, radio wave removal of neoplasms with their subsequent pathohistological diagnosis was carried out taking into account the results of a comprehensive examination of patients with PG, including the data of ultrasound of the skin in the areas affected by PG, which makes it possible to determine the depth of tumor invasion together with the exophytic part. In 6 clinical cases, PG removal therapy was selected and performed using a pulsed vascular dye laser with a wavelength of 595 nm. In one clinical case, taking into account the sufficiently large size of the tumor (more than 2 cm) and the significant vascularization of the neoplasm revealed by ultrasound, a diagnostic excisional biopsy was performed within healthy tissues. Recurrences of PG after treatment were observed after 2 months in 2 of 94 patients, in particular, after pulsed vascular laser therapy. Subsequently, in these two patients, PG was removed using the radio wave method. No recurrences of the disease were registered.

Conclusions. The analysis of modern literature on the problem of PG and the results of own clinical observation and treatment of patients with the corresponding neoplasms indicate that ultrasound of these skin tumors is a sufficiently informative and promising diagnostic method that allows identifying the stage of proliferation and choosing the rational individualized treatment tactics. Considering that the use of ultrasound of skin tumors is a relatively new methods in dermatology, further research in the relevant direction is appropriate, which will increase its diagnostic informativeness.

Keywords: pyogenic granuloma, ultrasound, treatment tactics.

Дані про автора:

Грищенко Роман Вадимович, аспірант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології НМУ імені О.О. Богомольця, лікар-дерматовенеролог, онколог, лікар ультразвукової діагностики ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомольця»
<https://orcid.org/0000-0001-6582-3903>
 01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
 E-mail: romio.grin@gmail.com