

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

Омурзаков Б.А.

Национальный Центр Охраны Материнства и Детства  
г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В данной статье рассмотрены современные методы лечения сосудистых гиперплазий. Описаны молекулярные механизмы действия пропранолола, обосновывающие его использование при данной патологии, приведены результаты клинического эффекта  $\beta$ -адреноблокатора в лечении гемангиомы у детей и возможности оптимизации режима дозирования этого препарата.

**Ключевые слова:** сосудистая опухоль, дети, лечение,  $\beta$ -адреноблокатор.

БАЛДАРДЫН ГЕМАНГИОМА ДАРТЫН БЕТА- АДРЕНОБЛОКАТОР  
ДААРЫСЫ МЕНЕН ДАРЫЛООНУН ТАЖРЫЙБАСЫ

Омурзаков Б.А.

Эне жана Баланы Коргоо Улуттук Борбору  
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** Бул макалада кан тамыр шишиктеринин жаңы ыкмалары каралган. Пропранолол дарысынын молекулярдык деңгелдеги таасири аныкталган, ошондой эле бета-блокатор даарысы менен дарылоонун жыйынтыктары көргөзүлүп адардын дозалары аныкталган.

**Негизги сөздөр:** кан тамыр шишиги, бета-блокатор дарысы, балдарды дарылоо.

EXPERIENCE OF TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN  
CHILDREN BY BETA-BLOCKERS

Omurzakov B.A.

National Center for Motherhood and Childhood Welfare  
Bishkek c., Kyrgyz Republic

**Resume.** This article describes the modern methods of treatment of vascular hyperplasia, the molecular mechanisms of action of propranolol, justifying its use in this disease, the results of the clinical effect of  $\beta$ -blockers in the treatment of hemangiomas in children and the possibility of optimization, the dosage regimen of the drug.

**Keywords:** vascular tumors, children, treatment,  $\beta$ -blocker.

**Введение.**

Гемангиома (сосудистая гиперплазия) – это доброкачественная сосудистая опухоль, часто встречающаяся у детей, особенно у новорожденных. В большинстве случаев она проявляется в первые дни или недели жизни и наиболее активно растет в первые 6-12 месяцев. В 85-90% случаях опухоли обладают способностью к инволюции (обратному развитию, рассасыванию) и не требуют самостоятельного лечения. Однако в зависимости от места расположения и размеров опухоли, дети в будущем страдают от косметических дефектов, местных осложнений (кровотечение, изъязвление), психологической травматизации и серьезных заболеваний, в ряде случаев приводящих к летальному исходу (гемангиома гортани без адекватной и своевременной терапии) [1,4,5].

В основе патогенеза гемангиомы лежит васкулогенез, то есть образование кровеносных сосудов из клеток-предшественников. Локальная или системная гипоксемия усиливает рост гемангиом. Плацентарные и перинатальные аномалии могут быть потенцирующими факторами, которые вызывают увеличение образования сосудов и приводят к развитию гемангиом.

В нашей работе мы использовали лекарственное средство пропранолол (анаприлин). Это неселективный  $\beta$ -адреноблокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Данный препарат, широко используется у взрослых для лечения

гипертензии, а у детей при кардиологической патологии для лечения врожденных пороков сердца и сердечных аритмий.

В отношении роста гемангиом выделяют 3 главных лечебных эффекта пропранолола по времени наступления и механизму действия:

1. Начальный эффект – изменение цвета и плотности опухоли в течение 1–3 дней от начала применения препарата и это обусловлено вазоконстрикцией. Использование бета-блокаторов для уменьшения проявления адреналин-опосредованной активации бета-рецепторов приводит к сужению сосудов, что в свою очередь ведет к снижению кровотока внутри гемангиомы. Часто в течение нескольких дней или даже часов пропранолол клинически может вызывать заметное изменение цвета, а также плотности сосудистой опухоли.

2. Промежуточный эффект – ингибирование ангиогенеза с приостановкой роста опухоли. Активация бета-адренэргических рецепторов ведет к увеличению высвобождения VEGF (Vascular endothelial growth factor), что запускает ангио- и васкулогенез в сосудистой опухоли. С другой стороны это обусловлено наличием клеток – предшественниц эндотелиальных клеток гемангиомы, которые содержат фетальный фенотип с возможностью трансформации в адипоциты чаще, чем постнатальный [2]. Ингибция этих рецепторов бета-блокаторами приводит к снижению продукции VEGF, тем самым ограничивая пролиферацию клеток сосудов и вероятность полного

прекращения роста.

3. Долговременный эффект – индукция апоптоза с регрессией опухоли в течение 2 месяцев. Блокада бета-рецепторов вносит свой вклад в эффективность пропранолола при лечении сосудистой опухоли, за счет запуска инволюции гемангиомы через регуляцию ренин-ангиотензиновой системы.

Кроме того, бета-блокаторы могут снижать миграцию эндотелиальных клеток-предшественников, что предотвращает миграцию в зоны, предрасположенные к развитию гемангиомы [7,9].

**Цель исследования.** Определить показания, отработать схемы лечения, критерии безопасности и эффективности при лечении гемангиом у детей неселективными б-адреноблокаторами.

**Материал и методы исследования.**

В Национальном Центре Охраны Материнства и Детства было обследовано 52 ребенка с инфантильными гемангиомами в возрасте от 3 месяцев до 2 лет.

Как видно из таблицы 1 отмечалось достоверное преобладание ( $p < 0,05$ ) девочек – 78,0% (39 чел.), что подтверждает многие источники литературы.

Как видно из таблицы 2 по распространённости локализации преимущественно наблюдались опухоли лица (84,0%).

В исследование не вошли дети с противопоказаниями к назначению б-адреноблокаторов. Для определения безопасности терапии больным детям до назначения лечения проводилась электрокардиография с оценкой частоты сердечных сокращений и атрио-вентрикулярной проводимости, эхокардиография, лабораторные исследования. Перед началом лечения проводилось подробное описание локального статуса и фотографирование.

Всем больным, включенным в исследование, назначался неселективный б-адреноблокатор – пропранолол (анаприлин) сроком на 6 мес. Стартовая доза 1 мг/кг/сут внутрь с частотой приема 2 раза в день. При отсутствии побочных эффектов ребенка наблюдали в домашних условиях. Осмотр детей проводили через 10 дней, а затем 1 раз в месяц для оценки переносимости препарата, под контролем АД, ЧСС и уровня глюкозы в крови. При невыраженном регрессе опухоли производили увеличение дозы до 2 мг/кг/сут 3 раза в день. Дети младше 6 месяцев были госпитализированы для наблюдения после приема первой дозы. Эффективность лечения оценивали путем наблюдения и осмотра состояния новообразования.

У одного ребенка лечение было приостановлено из-за повышения содержания глюкозы в крови до 7,7 ммоль/л (физиологически верхний уровень достигает до 5,5 ммоль/л), после коррекции гипергликемии лечение возобновили. Таким образом, у 52 детей лечение до сегодняшнего дня продолжается.

Как показано на рисунке 1, среди всех обследованных пациентов с гемангиомами подавляющее большинство составляли дети в возрасте до 1 года (77,00%).

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Мной был проведен проспективный анализ данных с июля 2014 г. по май 2015 г. об эффективности

пропранолола в качестве препарата первой линии для лечения гемангиом.

Оценка проводилась в однородной группе детей с пролиферирующими проблемными гемангиомами на фоне лечения пропранололом (1 мг/кг/сут). Проблемными гемангиомами считались гемангиомы, неизбежно влекущие функциональные или косметические дефекты при отсутствии лечения. В исследование были включены пациенты не старше 2 лет, прошедшие полное 2-дневное внутривенное обследование, при условии отсутствия предшествующей кортикостероидной терапии. Родители всех обследованных детей дали письменное согласие на использование лекарственного средства. Помимо лечения пропранололом, альтернативной или адьювантной терапии не проводилось. Случаев выраженной гипогликемии, гипотонии за время исследования не наблюдали.

Дети получали пропранолол (анаприлин) в течение 6 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены препарата.

Данные об изменении структуры гемангиомы в результате лечения пропранололом ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Как видно из данных таблицы 3, практически у всех детей (90%), прошедших курс лечения пропранололом отмечалось улучшение независимо от пола.

Эффективность терапии оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS), которая включала следующие признаки: прекращение роста и уменьшение размеров гемангиомы; уменьшены плотности и яркости окраски, заживление трофических расстройств на поверхности опухоли; отсутствие отрицательной клинической динамики.

Восприимчивость к терапии и гемодинамические показатели регистрировали с момента начала и в фиксированные моменты времени.

У всех детей получавших лечение наблюдался регресс гемангиомы к концу шестимесячного курса лечения.

К 12-ой неделе лечения мы отмечали изменение цвета гемангиомы от интенсивного красного до фиолетового (снижение интенсивности окраски гемангиомы (до — 9 по VAS), образования становились более плоскими и мягкими на ощупь, наблюдали значительное уменьшение гиперплазий в размере (до — 10 по VAS).

К 24-ой неделе лечения цвет гемангиом изменялся на розовый, появлялись мелкие белесоватые островки здоровой кожи по периферии опухоли, образования приобрели мягкую консистенцию.

**Выводы:**

1. Применение пропранолола значительно эффективнее любого из ранее применяемых способов лечения гемангиомы у детей, которые заключались в физическом удалении опухоли (лазером, азотом, микроволнами, скальпелем) и в применении лекарственных средств: глюкокортикоиды (преднизолон), а также интерферон и винкристин, вызывающих нередко серьезные побочные эффекты.

2. Назначение неселективного б-адреноблокатора (пропранолола) внутрь по 1 мг/кг/сут с кратностью приема 2-3 раза в день вызывали регрессию (уменьшение объема, красноты, уплощение и размягчение) фокальных и

Таблица 1.

Распределение обследованных больных с гемангиомами по полу (в абсолютных числах и процентах от общего числа больных).

Гемангиома	Число и доля обследованных соответствующего пола среди больных с гемангиомами:					
	мужской		женский		оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	11	22,00	39	78,00 *	50	100,00

Примечание: \* – отличается от соответствующих показателей пациентов противоположного пола ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2.

Распределение обследованных больных с гемангиомами по локализации сосудистых новообразований.

Локализация гемангиом:	Число и доля больных с гемангиомами по локализации:			
	абс.	%	абс.	%
Лицо	42	84,00**	50	100
Туловище, конечности	8	15,00**	50	100

Примечание: \*\* – отличается от соответствующего показателя колонки с указанным номером ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.

Показатели положительной динамики лечения  $\beta$ -адреноблокаторами.

Изменения в структуре гемангиомы под действием пропранолола	Число и доля прошедших лечение соответствующего пола больных с гемангиомами:					
	мужской		женский		оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Снижение интенсивности окраски	13	32,5	27	67,5*	40	100
Уменьшение размеров	13	32,5	26	65,0*	39	100
Уплотнение	11	27,5	25	62,5*	36	100
Изменение консистенции (смягчение)	9	22,5	23	57,5	32	100

Примечание: \* – отличается от соответствующих показателей пациентов противоположного пола ( $p < 0,05$ ).

(в % от общего числа обследованных)

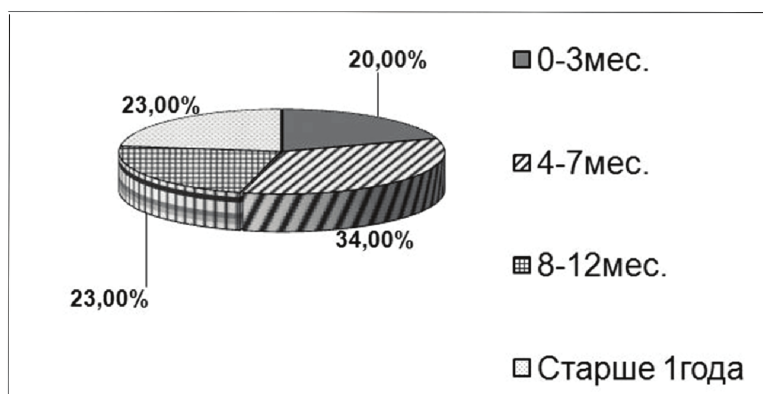


Рис.1. Распределение обследованных больных с гемангиомами по возрастным группам.

сегментарных гемангиом (сосудистых гиперплазий) у 90% детей.

3. Для выработки протокола лечения гемангиом у детей необходимо проведение дальнейших исследований по поводу влияния неселективного  $\beta$ -адреноблокатора на развитие гемангиом.

### Литература:

1. Великовская Н.В., Репина Э.А. Лечение сосудистых гиперплазий челюстно-лицевой области с использованием неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола.- *Angioma.ru*  
4.Sans V., et al. *Propranolol for severe infantile haemangiomas: follow up report. Pediatr* 2009; 124 (3): 423-31.

2. Shah S.. *Treatment of Infantile Hemangiomas With Beta-Blockers.* 2013; 15- 16.

3. Hogeling M., Adams S., Wargon O. *A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Source Pediatrics.* 2011 Aug; 128(2):e 259-66.

4. Поляев Ю.А., Остников С.С., Мыльников А.А. и соавт. *Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола // Практическая медицина.* 8 (64) декабрь 2012.Т.1.

5. Сычев Д.А., Цой А.Н., Кукес В.Г., Коман И.Э. *Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии,* 2004.- Т.1.-№1.-С. 5-12.

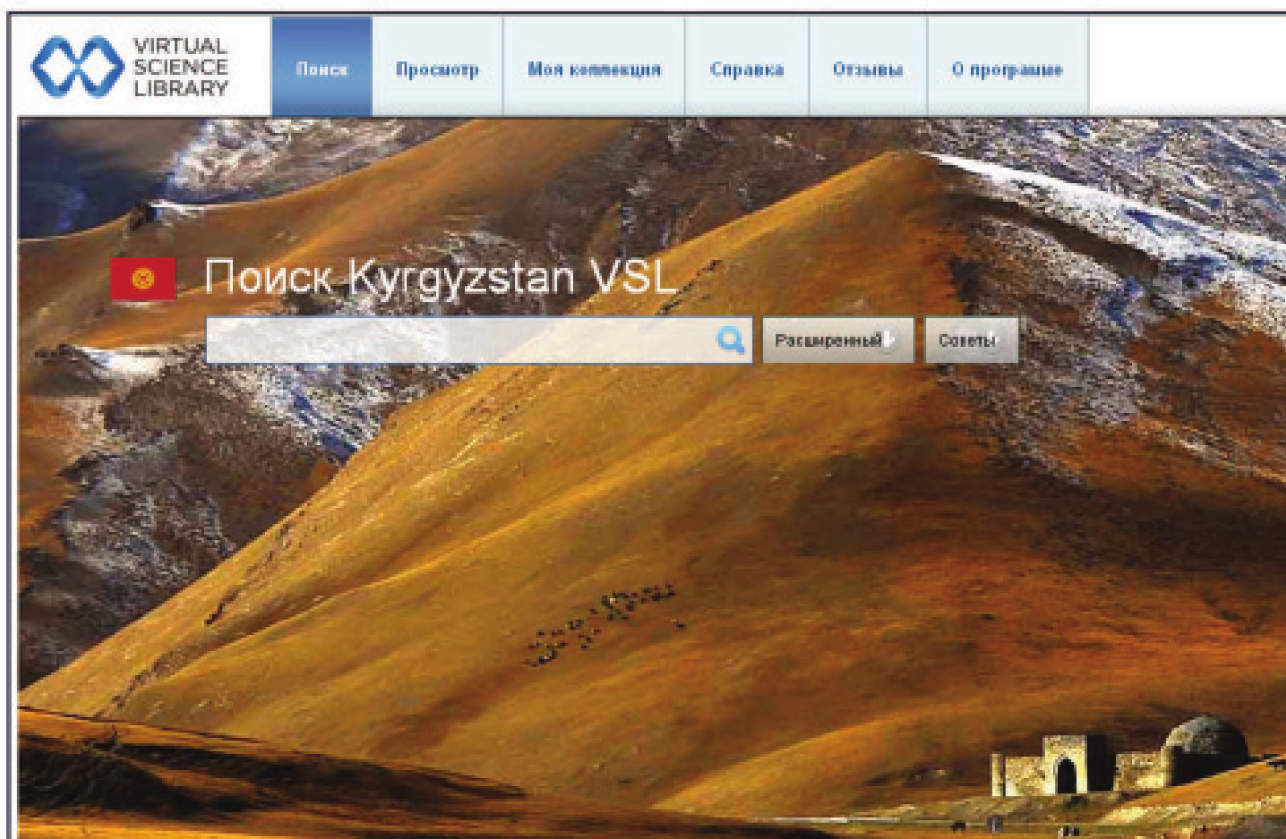
6. Chang L.S., et al. *Growth characteristics of infantile haemangiomas: implications for management. Pediatr* 2008; 122(2).

7. Erbay A., et al. *Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. Turk J Pediatr* 2010; 52(5) : 450 -6.

8. Greenberger S., et al. *Corticosteroid suppression of VEGFA in infantile haemangioma derived stem cells. Eng J Med* 2010; 362 (11): 1005-13.

9. Storch C.H., Hoeger P.N. *Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol* 2010; 163 (2): 269-74.

WWW.KYRGYZSTANVSL.ORG



Виртуальная научная библиотека Кыргызстана (ВНБ) недавно запустила новую функцию удаленного доступа, которая будет расширять доступ к ВНБ через любое подключение к интернету. В результате, доступ к рецензируемым статьям и электронным книгам, которые ранее требовали подключение к интернету в научно-исследовательском институте, теперь доступен для любого аспиранта, профессора, или исследователя при вузе-партнере ВНБ с любым стабильным доступом в Интернет.