

© Коллектив авторов, 2012

Н.П. Котлукова¹, В.В. Рогинский², М.Ю. Тимофеева¹,
Э.А. Репина², О.А. Кисленко³

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ИНФАНТИЛЬНЫХ ГЕМАНГИОМ (СОСУДИСТЫХ ГИПЕРПЛАЗИЙ)

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, ²ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ Минздравсоцразвития России, ³Перинатальный кардиологический центр ГКБ № 67, Москва

Статья посвящена изучению нового медикаментозного метода лечения инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий, ИГ) пропранололом. В пилотном исследовании с 2010 по 2012 гг. приняли участие 74 ребенка. Был разработан протокол обследования и лечения. Полученные данные позволяют говорить об эффективности и безопасности терапии ИГ пропранололом при условии четкого соблюдения протокола, а также о целесообразности использования данного метода лечения в качестве первой линии терапии.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, сосудистая гиперплазия, пропранолол, младенцы.

Authors discuss new method of pharmacological treatment of infantile hemangioma (IH, vascular hyperplasia) by Propranolol. 74 children were enrolled in pilot study in 2010–2012. Protocol of examination and treatment was outworked. Data of study proved efficacy and safety of therapy by Propranolol on condition of accurate compliance with protocol and testify reasonability of this method as first line therapy.

Key words: infantile hemangioma, vascular hyperplasia, Propranolol, infants.

12 июня 2008 г. статья «The New England Journal of Medicine» изменила взгляды педиатров всего мира на лечение одной из самых распространенных патологий детей раннего возраста. Доктор медицины Кристин Леотэ-Лябрэз из Детского госпиталя Бордо (Франция) с соавторами опубликовали результаты своих наблюдений по использованию неселективного β-адреноблокатора пропранолола в терапии инфантильных гемангиом (ИГ). Ранее неизвестный эффект пропранолола был обнаружен случайно: у ребенка с ИГ лица на фоне стандартного лечения кортикостероидами развилось характерное осложнение на сердце – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. С целью коррекции данного состояния пациенту был назначен неселективный β-адреноблокатор пропранолол. Уже на следующий день после начала терапии гемангиома изменила цвет от интенсивного красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь. За 10 месяцев лечения пропранололом ИГ практически полностью исчезла. Повторное подобное наблюдение заставило

группу французских докторов провести пилотное исследование пропранолола в качестве медикаментозного препарата для лечения ИГ. В результате назначения пропранолола во всех 9 случаях было констатировано четкое уменьшение сосудистого образования уже через 24 ч с дальнейшим регрессом в течение нескольких месяцев [1].

Учитывая достаточно высокую эффективность, которую показал пропранолол в терапии ИГ, этот препарат, судя по всему, уже в самое ближайшее время будет принят медицинской общественностью на вооружение. При этом на сегодняшний день речь идет об «офф-лейбл» терапии [2], т.е. терапии, проводимой с отступлениями от инструкции по применению препарата, в связи с чем родители подписывают информированное согласие на проведение такой формы лечения. В то же время уже начаты клинические исследования в Университетском госпитале Бордо (Франция) [3], в Детском НИИ в Вашингтоне [4] и Детском госпитале Сиэтла (США) [5], Медицинской школе Ганновера (Германия) [6], Главном университет-

Контактная информация:

Котлукова Наталья Павловна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 199-65-71, E-mail: natali130@yandex.ru

Статья поступила 27.06.12, принята к печати 26.09.12.

ском госпитале Сан-Пауло (Бразилия) [7], цель которых состоит в исследовании эффективности и безопасности препарата в лечении ИГ.

Ранее неизвестный эффект пропранолола в настоящее время активно изучается. Рассматривается много теорий, но ни одна в полной мере пока еще не нашла своего подтверждения. Возможно, действие пропранолола связано с тремя молекулярными механизмами: спазмом сосудов, ингибированием ангиогенеза и индукцией апоптоза. Это соответствует ранней (побледнение поверхности ИГ), промежуточной (прекращение роста) и долгосрочной (регресс) фазам обратного развития ИГ [8].

Насколько же безопасно применение пропранолола? Более чем 40-летний мировой опыт использования β -адреноблокаторов у детей позволил хорошо изучить возможные побочные эффекты этого препарата. При проведении лекарственных проб с вегетотропными препаратами у здоровых добровольцев было доказано, что адренергический блок пропранололом симпатических влияний сопровождается урежением сердечного ритма, но не более чем на 10–12 ударов в минуту [9]. Такой известный побочный эффект, как бронхоспазм, наблюдается, как правило, только у пациентов с существующей уже до этого гиперреактивностью бронхов. В связи с торможением гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза возможно развитие гипогликемии, в связи с чем целесообразно принимать пропранолол после еды [10]. Первый опыт применения пропранолола в качестве консервативной терапии ИГ не выявил осложнений, опасных для жизни, а появление таких симптомов, как артериальная гипотония, синусовая брадикардия, гипогликемия, похолодание конечностей и диспептические расстройства, не потребовало отмены препарата [8]. При этом следует отметить, что вышеперечисленные побочные эффекты куда менее серьезные, чем осложнения традиционно используемой при ИГ гормональной и химиотерапии.

Что же такое ИГ (сосудистая гиперплазия)?

Согласно классификации Международного сообщества по изучению сосудистых аномалий 1996 г. (ISSVA), существует два основных вида образований из кровеносных сосудов, имеющих в своей основе разные клинические проявления и биологические механизмы: сосудистые опухоли (самой частой разновидностью которых является ИГ) и сосудистые мальформации. Однако по мере углубленного изучения природы сосудистых образований в последние годы появились новые взгляды и подходы к их систематизации. Так, ряд специалистов считает необходимым выделение ИГ из разряда опухолей и разделение, таким образом, всех сосудистых образований на три основные группы: сосудистые гиперплазии, сосудистые мальформации и истинные опухоли (классификация проф. В.В. Рогинского и соавт.) [11]. Стремление выделить сосудистые гиперплазии

(ИГ) в отдельную группу связано с уникальной особенностью этих образований к самопроизвольной инволюции.

Сосудистые гиперплазии (или ИГ) являются широко распространенной патологией раннего возраста с частотой встречаемости около 10–12% у детей европейской расы, 1,4 и 0,8% у африканской и азиатской рас соответственно и с преимущественным поражением лиц женского пола (3:1) [12]. У недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, эти цифры достигают 22–30% [12]. Наиболее часто (68–74%) образования из кровеносных сосудов располагаются в области головы и шеи, причем излюбленной локализацией являются концевой отдел носа, переносица, околоушно-жевательная область и область глазницы [12]. Сосудистые поражения, особенно челюстно-лицевой области, приводят не только к эстетическим нарушениям, но могут вызвать функциональные нарушения дыхания, глотания, жевания, зрения, слуха, что приводит к инвалидизации пациентов. Несмотря на то, что ИГ биологически уникальны и имеют тенденцию к спонтанному регрессу, около 10% образований требуют медицинского вмешательства [13].

ИГ проявляются чаще в возрасте от 1 до 3 месяцев и характеризуются чрезвычайно быстрым ростом: возможно увеличение объема в 2–3 раза за 1–2 недели [12]. Сосудистые опухоли растут благодаря клеточной, главным образом, эндотелиальной, гиперплазии. Ткань ИГ на пике роста образована сплетениями беспорядочно ориентированных мелких кровеносных сосудов среди массива активно размножающихся эндотелиальных клеток.

ИГ свойственна стадийность: активный рост (с 1–3 до 6–8 месяцев жизни ребенка), прекращение роста (с 6–8 до 12–18 месяцев), инволюция (2–7 лет) [12]. Наиболее достоверным клиническим проявлением ИГ являются признаки ее инволюции: очаговое побледнение кожи в области поражения, исчезновение сосудистого компонента из образования, уменьшение размеров (по площади и объему). Обычно стадия обратного развития начинается с центральных отделов образования, а по периферии еще долго сохраняется венчик интенсивно окрашенных участков кожи. При множественных поражениях инволюция может происходить неравномерно: она, как правило, начинается в небольших очагах, на туловище, конечностях. Заканчивается процесс исчезновением избыточных объемов ткани, частичным замещением фиброзным и жировым компонентом. В области очага поражения может оставаться измененная (истонченная) с пониженным тонусом избыточная кожа. Нередко возникающие при этом эстетические нарушения столь значительны, что необходима хирургическая коррекция, подчас неоднократная.

Материалы и методы исследования

Впервые нами в Перинатальном кардиологическом Центре ГКБ № 67 г. Москвы в 2010 г. был отмечен положительный эффект пропранолола у ребенка с сочетанной патологией в виде врожденного порока сердца (ВПС) (критический стеноз аортального клапана) и сосудистой гиперплазии (ИГ) в области груди размером 5x4 см. В возрасте 3 месяцев по месту жительства ребенка в связи с активным ростом ИГ была проведена ее частичная криодеструкция, однако в дальнейшем рост образования продолжился. После радикальной коррекции ВПС в связи с сохраняющимся значительным остаточным градиентом давления между левым желудочком (ЛЖ) и аортой (60 мм рт. ст.) и вторичной гипертрофией миокарда ребенку в отделении грудного возраста ПКЦ ГКБ № 67 был назначен пропранолол в дозе 3 мг/кг/сут. Через 3 месяца лечения было констатировано уменьшение размеров ИГ в 2 раза, а к моменту завершения лечения (6 месяцев) сосудистое образование полностью регрессировало с остаточным косметическим дефектом в виде рубца, оставшегося после проведенной криодеструкции. Наблюдался также регресс гипертрофии миокарда с исчезновением градиента давления ЛЖ/аорта.

Случайно установленный положительный эффект пропранолола, появление к тому периоду первых зарубежных публикаций по влиянию неселективных β -блокаторов на рост ИГ, а также высокая частота сочетания данной патологии с ВПС, позволили нам сформулировать цель проводимого исследования – оценка эффективности и безопасности неселективного β -адреноблокатора пропранолола при лечении сосудистых гиперплазий (ИГ) у детей грудного и раннего возраста данным препаратом.

Настоящее исследование является пионерским в России, оно было начато на кафедре госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в отделении детей грудного и раннего возраста ПКЦ ГКБ № 67 г. Москвы при поддержке и после получения разрешения на проведение данной работы Этическим комитетом соответствующих учреждений.

До начала терапии дети были консультированы хирургами ФГУ ЦНИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий, которыми в результате проведенного обследования верифицировался вышеназванный нозологический диагноз.

Лечение сосудистых гиперплазий (ИГ) неселективным β -адреноблокатором пропранололом осуществлялось детскими кардиологами на базе Перинатального кардиологического центра ГКБ № 67 г. Москвы.

Следует отметить, что кардиологам хорошо известен препарат пропранолол и его положительные эффекты. Он с успехом применяется при тахикардиях, артериальной гипертензии, тирео-

токсикозе, гипертрофической кардиомиопатии, ВПС с подклапанными стенозами легочной артерии. В частности, при тетраде Фалло пропранолол применяется для купирования и профилактики одышечно-цианотических приступов. Доза препарата для лечения вышеуказанных состояний может колебаться от 1 до 8 мг/кг/сут.

С 2010 по 2012 гг. в ПКЦ ГКБ № 67 обследованы и пролечены препаратом пропранолол 74 ребенка с ИГ (59 девочек и 15 мальчиков). Для лечения наиболее часто использовался препарат Обзидан фирмы «Актавис» (Ирландия), что связано с присутствием данного лекарственного средства на отечественном фармацевтическом рынке. 34 пациента (45,9%) имели неудачный предшествующий опыт применения других методов лечения ИГ. У 8 детей был диагностирован ВПС (10,8%), в том числе у 4 – РНАСЕ-синдром (5,4%). Возраст детей на момент начала лечения составил от 1,5 до 15 месяцев.

Критерии включения:

- наличие сосудистой гиперплазии (ИГ), требующей лечения (по заключению хирургов);
- возраст от 2 недель до 18 месяцев жизни;
- масса тела более 2500 г;
- наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения:

- ВПС с противопоказанием для терапии β -адреноблокаторами;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- брадикардия с урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- синдром слабости синусового узла;
- снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса ЛЖ менее 50%);
- синкопальные состояния неизвестной этиологии в анамнезе;
- снижение артериального давления (АД) на 25% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л;
- бронхиальная астма;
- острый обструктивный бронхит;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации;
- феохромоцитома;
- установленная гиперчувствительность к пропранололу и/или другим β -адреноблокаторам;
- возраст – первые 2 недели жизни ребенка.

Терапия осуществлялась пероральным пропранололом по разработанному нами протоколу. До начала лечения проводилось общеклиническое (анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей трансаминаз, уровня глюкозы, мочевины и креатинина крови), а также кардиологическое обследование

(ЭКГ, ДЭХОКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, измерение АД).

При нормальных показателях креатинина на крови начальная доза препарата составляла 1 мг/кг/сут, разделенная на 3 приема, с дальнейшим ее повышением при адекватной переносимости на 3-й (1,5 мг/кг/сут) и 5-й день (2 мг/кг/сут) от начала лечения. Препарат назначался в порошках, которые производились в аптеке ГКБ № 67. Следует отметить, что доза 1–2 мг/кг/сут является невысокой и, как правило, не сопровождается побочными эффектами. Об этом также свидетельствуют и данные ведущих немецких детских кардиологов [14].

Первый этап лечения, включающий предварительное обследование и подбор дозы препарата, проводили в условиях стационара. Ежедневно контролировали показатели АД, ЧСС. После подбора терапии перед выпиской из кардиологического стационара каждому ребенку проводили контрольное ДЭХОКГ-исследование с оценкой сократительной способности миокарда, а также биохимический анализ крови. Второй этап лечения осуществляли в домашних условиях. После выписки домой контроль за состоянием детей осуществляли ежемесячно (показатели ЧСС, АД, ЭКГ, ДЭХОКГ). По мере прибавки в массе тела производили пересчет дозы препарата.

Третий этап лечения – отмена препарата. Для процедуры отмены пропранолола дети госпитализировались повторно. Отмена терапии осуществлялась постепенно в течение 2–3 недель, путем снижения разовой дозы препарата во избежание синдрома «рикошета». Вновь контролировали показатели гемограммы, биохимические параметры, ЭКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, ДЭХОКГ, АД.

Контроль за эффективностью терапии осуществляли путем фотодокументирования. Длительность терапии в среднем составила 7,5 месяцев. Она определялась индивидуально, зависела от возраста ребенка и достигнутого клинического эффекта.

Результаты и их обсуждение

Во всех 74 случаях пропранолол продемонстрировал быстрый и стойкий эффект на сосудистые гиперплазии (ИГ), находившиеся как в стадии пролиферации, так и в стадии инволюции, сократив период естественного течения заболевания. Регресс ИГ был замечен уже на следующие сутки от начала терапии. Наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первого месяца от назначения лечения, а также при каждом пересчете дозы препарата в сторону увеличения (см. рисунок).

Через 6 месяцев лечения в 81,1% случаев зафиксирован полный или практический полный регресс ИГ. Наиболее выраженным эффект был у

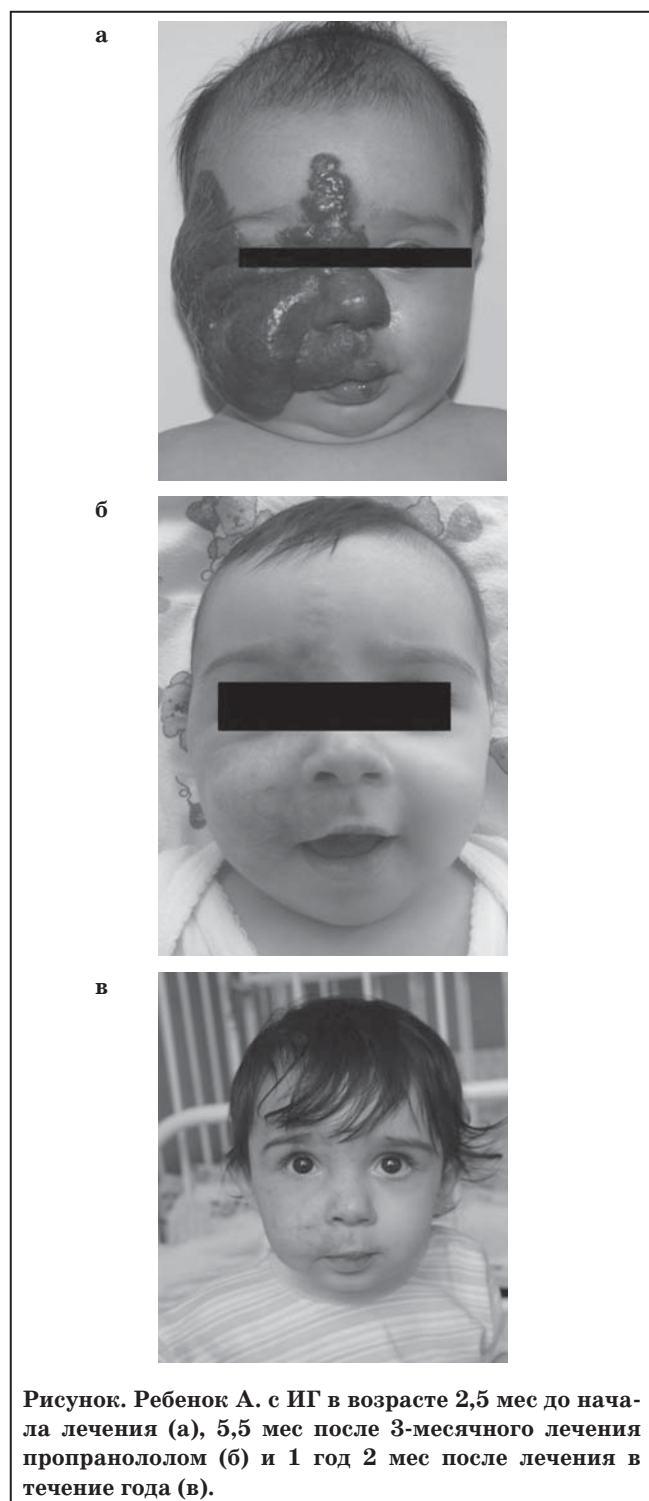


Рисунок. Ребенок А. с ИГ в возрасте 2,5 мес до начала лечения (а), 5,5 мес после 3-месячного лечения пропранололом (б) и 1 год 2 мес после лечения в течение года (в).

тех детей, которые начинали курс лечения пропранололом в первые 2 месяца жизни и не получали до этого других методов лечения.

Анализируя влияние пропранолола на показатели ЧСС и АД, следует отметить, что в среднем максимальное снижение систолического АД на фоне терапии за весь период наблюдения составило 8,86 мм рт. ст. ($p=0,01$), диастолического – 5,29 мм рт. ст. ($p=0,01$), максимальное снижение ЧСС составило 20,31 уд/мин ($p=0,01$). При этом следует отметить, что за период средней продолжи-

тельности терапии (7,5 месяцев) у детей грудного возраста имеет место физиологическое урежение ЧСС приблизительно на 10 уд/мин. Значимого снижения сократительной способности миокарда по данным ДЭХОКГ у детей выявлено не было.

Нежелательные явления были отмечены у 5 детей (6,7%). В 2 случаях наблюдались эпизоды вагоинсулярного криза с клиникой гипогликемии. У одного из них данные приступы купировались самостоятельно и не потребовали отмены лечения, у второго ребенка они наблюдались дважды в конце курса проводимой терапии, что позволило своевременно (спустя 6 месяцев от начала лечения) начать отмену препарата. У одного ребенка имело место продолжительное течение обструктивного бронхита, как осложнения ОРВИ, что потребовало временного прекращения терапии до полного выздоровления девочки. Затем терапия была продолжена. Отмечен один эпизод пролонгированной паузы ритма по данным суточного мониторинга ЭКГ за счет остановки синусового узла, в результате чего терапия пропранололом была завершена. У 2 детей наблюдалось повышение показателей АЛТ и АСТ, выявленных при обследовании, проводимом в период завершения курса терапии. У одного из них повышение трансаминаз было связано с течением сопутствующей цитомегаловирусной инфекции, что не рассматривалось

нами как проявление нежелательных реакций на лечение. Рецидивов после завершения лечения не было.

Выводы

1. Учитывая разнообразие сосудистых поражений у детей, терапию необходимо начинать после верификации диагноза сосудистой гиперплазии (или ИГ) соответствующими специалистами.

2. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и достаточной безопасности терапии сосудистых гиперплазий (т.н. ИГ) неселективным β -адреноблокатором пропранололом.

3. Данный метод лечения ИГ целесообразно использовать с первых месяцев жизни ребенка в качестве первой линии терапии до начала применения других видов лечения.

4. Четкое соблюдение протокола с проведением первого этапа лечения в кардиологическом стационаре, предварительное общеклиническое и кардиологическое обследование для выявления возможных противопоказаний к терапии, постепенный подбор дозы препарата, тщательное наблюдение за ребенком в ходе всего периода лечения, а также процесс постепенной отмены позволят получить ожидаемый клинический эффект и минимизировать либо полностью исключить возможные нежелательные явления.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al.* Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358 (24): 2649–2651.

2. *Louise Gagnon.* Off-label use of propranolol for infantile hemangioma requires watchful eye. *Dermatology Times.* 2010; 1: <http://www.modernmedicine.com/modern-medicine/Modern+Medicine+Now/Off-label-use-of-propranolol-for-infantile-hemangi/ArticleStandard/Article/detail/663467>

3. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744185?term=propranolol+hemangioma&rank=1>

4. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967226?term=propranolol+hemangioma&rank=2>

5. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074437?term=propranolol+hemangioma&rank=4>

6. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01211080?term=propranolol+hemangioma&rank=3>

7. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01072045?term=propranolol+hemangioma&rank=6>

8. *Storch CH, Hoeger PH.* Propranolol for infantile haeman-

giomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163 (2): 269–274.

9. *Школьникова М.А.* Жизнеугрожающие аритмии. М., 1999: 100–101.

10. *Lisa Weibel.* Propranolol – un nouveau traitement pour les hemangiomes infantiles. *Paediatrica.* 2009; 20 (2). <http://www.swiss-paediatrics.org/fr/paediatrica/vol20/n2>

11. *Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др.* Классификация образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей. *Стоматология.* 2011; 4: 71–74.

12. *Richard JA.* Infantile Hemangioma. 2010; 29: <http://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview>

13. *Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др.* Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2010; 1: 56–61.

14. *Hansjorg Cremer.* Hamangiome (Vaskulare Tumoren). In: *Neurologische Therapie im Kindesalter.* Auflage, 2009: 253–261.