

УДК 616-006.311-053.2-03

## ПРИМЕНЕНИЕ В-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ

Б.А. Омурзаков

Рассмотрены современные методы лечения сосудистых гиперплазий. Описаны молекулярные механизмы действия пропранолола, обосновывающие его использование при данной патологии. Приведены результаты клинического эффекта β-адреноблокатора в лечении гемангиомы у детей и возможности оптимизации режима дозирования этого препарата.

*Ключевые слова:* сосудистая опухоль; дети; лечение; β-адреноблокатор.

---

## BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

В.А. Omurzakov

It describes the modern methods of treatment of vascular hyperplasia. It is described the molecular mechanisms of action of propranolol, justifying its use in this disease, the results of the clinical effect of β-blockers in the treatment of hemangiomas in children and the possibility of optimization, the dosage regimen of the drug.

*Key words:* vascular tumors; children; treatment; β-blocker.

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

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

В исследовании было использовано лекарственное средство пропранолол (анаприлин). Это неселективный β-адреноблокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Данный препарат широко используется

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

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

1. *Начальный эффект* – изменение цвета и плотности опухоли в течение 1–3 дней от начала применения препарата, что обусловлено вазоконстрикцией. Сосудистый тонус является результатом комплекса взаимодействий различных хемокинов и их соединения с рецепторами эндотелиоцитов. Активация бета-адренергических рецепторов приводит к вазодилатации. Использование бета-блокаторов для уменьшения проявления адреналиноопосредованной 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. Эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF) играет центральную роль в пролиферации гемангиом. Активация бета-адренергических рецепторов ведет к увеличению высвобождения VEGF, что запускает и ангио- и ва-

скулогенез в сосудистой опухоли. Другое заметное понимание процессов – обнаружение того, что клетки-предшественницы эндотелиальных клеток гемангиомы имеют фетальный фенотип с возможностью трансформации в адипоциты чаще, чем постнатальный [5, 6]. Ингибция этих рецепторов бета-блокаторами приводит к снижению продукции VEGF, тем самым ограничивая пролиферацию клеток сосудов и вероятность, полностью прекращая рост.

3. *Долговременный эффект* – индукция апоптоза с регрессией опухоли в течение 2 месяцев. Бета-адренергические рецепторы также играют роль в апоптозе. Блокада бета-рецепторов показала индукцию апоптоза в культуре эндотелиальных клеток, что вносит свой вклад в эффективность пропранолола при лечении сосудистой опухоли. Бета-блокаторы могут также запускать инволюцию 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 β-адреноблокаторами.

**Материал и методы исследования.** Было обследовано 40 детей с инфантильными гемангиомами в возрасте от 3 месяцев до 2 лет. В общей структуре пациентов с сосудистыми новообразованиями преобладали больные в возрасте до 1 года (80,0%), доля девочек составила 67,5%, мальчиков – 32,5%. Большинство гемангиом локализовались в области лица (85,0%), остальные – в области живота, спины, верхних и нижних конечностей (15,0%).

На рисунке 1 представлено распределение обследованных больных с гемангиомами по возрасту, полу и локализации сосудистых новообразований (в % от общего числа обследованных).

Как видно из рисунка 1, большинство больных с гемангиомами женского пола (67,50%), в возрасте в основном до 1 года (80,00%), по распространённости локализации – преимущественно опухоли лица (85,00%).

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

Всем больным, включенным в исследование, назначался неселективный β-адреноблокатор – про-

пранолол (анаприлин) сроком на 6 месяцев. 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. Детей младше 6 месяцев госпитализировали для наблюдения после приема первой дозы. Эффективность лечения оценивали путем наблюдения и осмотра состояния новообразования.



Рисунок 1 – Структура госпитализированных больных с гемангиомами по возрасту, полу и локализации сосудистых новообразований

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 40 детей лечение продолжается.

#### Результаты исследования и обсуждение.

Был проведен проспективный анализ данных с июля 2014 г. по апрель 2015 г. по поводу эффективности пропранолола в качестве препарата первой линии для лечения гемангиом.

Оценка проводилась в однородной группе детей с пролиферирующими проблемными гемангиомами на фоне лечения пропранололом (2 мг/кг/сут). Проблемные гемангиомы были определены как гемангиомы, неизбежно влекущие функциональные или косметические дефекты при отсутствии лечения. В исследование были включены пациенты не старше 1,5 года, 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 адъювантной 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 ( $p > 0,05$ ) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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. число	%	абс. число	%	абс. число	%
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 ( $p < 0,05$ ).

Как следует из данных таблицы 1, среди всех пациентов, прошедших курс лечения пропранололом, видны изменения структуры практически у 90 % пациентов обоого пола. Достоверное преобладание девочек – 67,5 % (27 чел.) объяснялось характерным соотношением пациентов с данным заболеванием по полу.

Результаты оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) – по прекращению роста и уменьшению размеров гемангиомы, уменьшению ее плотности и яркости окраски, а также по заживлению трофических расстройств на поверхности опухоли и отсутствию отрицательной клинической динамики. Восприимчивость к терапии и гемодинамические показатели регистрировали с момента начала терапии в течение длительного периода в фиксированные моменты времени.

У всех детей, получавших лечение, наблюдался регресс гемангиомы к концу шестимесячного лечения. К 12-й неделе отмечалось изменение цвета гемангиомы от интенсивного красного до фиолетового (снижение интенсивности окраски гемангиомы (до 9 по VAS), образования стали более плоскими и мягкими на ощупь, значительное уменьшение гиперплазий в размере (до 10 по VAS).

К 24-й неделе цвет гемангиомы изменился на розовый, появились мелкие белесоватые островки здоровой кожи по периферии опухоли, образования приобрели мягкую консистенцию.

#### Выводы

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

2. Назначение неселективного  $\beta$ -адреноблокатора (пропранолола) внутрь по 2 мг/кг/сут с кратностью приема 2–3 раза в день вызывали регрессию (уменьшение объема, красноты, уплотнение и размягчение) фокальных и сегментарных гемангиом (сосудистых гиперплазий) у 90 % детей.

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

#### Литература

1. Поляев Ю.А. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола / Ю.А. Поляев, С.С. Остников, А.А. Мильников и др. // Практическая медицина. 2012. Т. 1. № 8 (64), декабрь.
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. Sans V. et al. Propranolol for severe infantile haemangiomas: follow up report. Pediatr 2009; 124 (3): 423–31.
5. Сычев Д.А. Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии / Д.А. Сычев, А.Н. Цой, В.Г. Кукес и др. // 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.