

но будем обращать внимание на этот аспект по мере дальнейшего накопления и обработки клинического материала.

Что касается суммы баллов Gleason, плохие предиктивные свойства нашей искусственной нейронной сети в ее отношении вполне ожидаемы, так как, по сути, материал для ее обучения в этом плане был ограничен 124 пациентами с РПЖ. Данные остальных 130 пациентов с аденомой простаты ценности здесь не представляли.

С помощью искусственной нейронной сети нами получено представление об иерархии клинических ориентиров, на основании которых можно эвристически определять тактику ведения пациентов с PSA сыворотки крови в так называемой «серой зоне». Методы классической статистики подтвердили возможную диагностическую ценность PSA-плотности. Следующим шагом должно быть определение cut-off value для этого параметра.

Твердая консистенция простаты при ректальном пальцевом исследовании — классический признак РПЖ, незаслуженно забытый некоторыми амбулаторными урологами. Настоящее исследование еще раз обращает внимание на важность пальцевого ректального исследования в онкологическом скрининге.

Заключение. Построение искусственных нейронных сетей — перспективный метод, способный оптимизировать скрининговую программу при поиске РПЖ. Их использование позволяет применять «мульт-

тивариабельный подход», предложенный Международным согласительным комитетом, интегрируя разнородные клинические и лабораторные данные. В отличие от номограмм и регрессионных уравнений, искусственные нейронные сети поддаются корректировке по мере использования и могут быть адаптированы к специфическим условиям той или иной клиники. Пока не внедрены в практику стандартизованные инструменты на основе искусственных нейронных сетей, тактика ведения пациентов с уровнем PSA сыворотки крови в пределах «серой зоны» остается спорной. Тем не менее ряд клинических и лабораторных ориентиров, таких, как пальпаторная плотность простаты и PSA-плотность, могут оказаться полезными в эмпирическом решении вопроса о необходимости выполнения трансректальной биопсии.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014 Feb; 113 (2): 186–8.
2. Ecke TH, Bartel P, Hallmann S, et al. Outcome prediction for prostate cancer detection rate with artificial neural network (ANN) in daily routine. *Urol Oncol* 2012 Mar-Apr; 30 (2): 139–44.
3. Ecke TH, Hallmann S, Koch S, et al. External validation of an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection. *ISRN Urol* 2012; 2012: 643181.
4. Meijer RP, Gemen EF, van Onna IE, et al. The value of an artificial neural network in the decision-making for prostate biopsies. *World J Urol* 2009 Oct; 27 (5): 593–8.

УДК 616–006.311.03–053.2–085 (045)

Краткое сообщение

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЕАНГИОМ У ДЕТЕЙ

О. А. Попова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, врач-интерн; **Д. Н. Уваров** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры хирургии детского возраста им. Н. В. Захарова; **Ю. М. Спиваковский** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук.

NEW OPPORTUNITIES IN THE CONSERVATIVE THERAPY OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

O. A. Popova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology; **D. N. Uvarov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Surgery of Children Age n.a. N. V. Zakharov, Post-graduate; **Yu. M. Spivakovskiy** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 18.04.2014 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

Попова О. А., Уваров Д. Н., Спиваковский Ю. М. Новые возможности консервативной терапии гемангиом у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10(2): 332–335.

Гемангиомы являются самой распространенной разновидностью среди опухолей кожи и мягких тканей у детей. В последние годы отмечается тенденция к росту количества больных с такой патологией. *Цель:* оценить эффективность терапии гемангиом различной локализации препаратами группы неселективных β-блокаторов. *Материал и методы.* В качестве базового лекарственного средства использовался препарат группы неселективных β-блокаторов пропранолол. Группу наблюдения составили 5 детей первого года жизни, у которых использование оперативных методов лечения было невозможным. Целевая дозировка лекарственного препарата составляла 2–2,5 мг/кг веса. Ее достигали постепенно в условиях стационарного наблюдения. *Результаты.* Во всех случаях отмечен клинический эффект начиная с первой недели применения препарата. В последующем, при динамическом наблюдении, положительный эффект регистрировался и подтверждался по результатам ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием. В ходе лечения не отмечено развития побочных эффектов на прием пропранолола. *Заключение.* Использование пропранолола в качестве препарата первой линии терапии открывает новые возможности в терапевтической курации пациентов с гемангиомами в случаях невозможности оперативной коррекции.

Ключевые слова: гемангиома, пропранолол, дети.

Popova OA, Uvarov DN, Spivakovskiy YuM. New opportunities in the conservative therapy of hemangiomas in children. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(2): 332–335.

Hemangiomas are the most common tumors of skin and soft tissues in children. In recent years, the number of patients suffering hemangiomas becomes increasing. *Aim:* to evaluate the efficacy of non-selective β -blockers in treatment of hemangiomas in infants with short duration of the disease. *Materials and methods.* Propranolol, a non-selective β -blocker, was chosen as a medication. Observed group was composed of 5 infants aged 1 year. Starting dosage of propranolol was 2–4 mg, with hemodynamic parameters being controlled before and after the drug administration. Target dosage was 2.0–2.5 mg/kg. *Results.* All children had a distinct clinical improvement after 1 week of propranolol treatment. In 4 infants Doppler mode ultrasound scan of hemangiomas demonstrated the hollowing of a feeding vessel. Resistance index was reduced in 4 infants. Shrinking of hemangiomas was stated in 2 infants during ultrasound scanning. All infants continue to be observed by surgeons and pediatricians. The drug is well-tolerated. Adverse effects during the treatment with propranolol have not been noticed, both during the in-patient and out-patient phase. *Conclusion.* Using propranolol as the first-line drug opens new possibilities in the conservative therapy of hemangiomas when surgical intervention is not possible.

Key words: hemangioma, propranolol, infants, children.

Введение. Гемангиома (Г) — это распространенная доброкачественная сосудистая опухоль, с локализацией преимущественно на голове и шее. Согласно общей статистике, 1,1–2,6% детей страдают этой патологией [1]. У недоношенных детей с массой тела менее 1 кг заболеваемость составляет порядка 22–30% по сравнению с доношенными. Девочки, как правило, болеют чаще мальчиков с примерным соотношением 3:1. Гемангиому относят к разделу сосудистых аномалий. На данный момент существует множество различных классификаций этой патологии. Наиболее адаптированной и широко используемой является классификация, предложенная Международным обществом по исследованию сосудистых аномалий (ISSVA). Согласно данной классификации, сосудистые аномалии делятся на две большие группы: сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. Сосудистые опухоли отличаются быстрой эндотелиальной пролиферацией, что внешне проявляется быстрым ростом. Гемангиомы входят в группу сосудистых опухолей и подразделяются на гемангиомы новорожденных и врожденные гемангиомы. Они являются наиболее распространенными в группе сосудистых опухолей и отличаются от других возможностью бурного роста с дальнейшим формированием косметических дефектов и нарушением жизненно важных функций. К более редко встречающимся опухолям относятся ангиомы и капошиформные гемангиоэндотелиомы. Сосудистые мальформации не склонны к быстрому росту и, как правило, увеличиваются пропорционально росту ребенка [2].

В своем развитии гемангиомы проходят несколько фаз. Первоначально наступает фаза пролиферации, которая подразделяется, в свою очередь, на быструю и медленную. Фаза быстрой пролиферации характеризуется наиболее интенсивным ростом гемангиомы. В последующем интенсивность роста опухоли снижается и наступает фаза медленной пролиферации, которая может продолжаться вплоть до достижения ребенком возраста 1 года и является наиболее опасной в плане формирования различных осложнений и возможной инвалидизации. В фазу стабилизации, которая длится от 1 до 5 лет, опухоль не растет, а в фазу инволюции подвергается обратному развитию в период достижения ребенком возраста 3–8 лет [1]. Еще несколько лет назад в терапии гемангиомы придерживались стандартных методов лечения. К ним относятся хирургический, лучевой и консервативный методы. Хирургический метод наиболее целесообразен при локализации гемангиом на

«закрытых» участках тела, тогда как при расположении опухолей в области лица и шеи иссечение представляет определенную косметическую проблему. К самым распространенным способам хирургической коррекции относятся: криодеструкция, иссечение в пределах здоровых тканей. При невозможности применения хирургического метода чаще всего использовался метод лучевой терапии, который в последние годы утратил свою популярность ввиду значимых побочных эффектов.

Отдельное место занимает консервативная терапия в лечении гемангиом. Ее выбор чаще всего определялся возможностью предотвратить возникновение косметических дефектов и попытками редукции гемангиом, не подлежащих оперативной коррекции. Как правило, при использовании консервативного метода назначались глюкокортикостероиды длительными курсами. Данный метод при его относительно высокой результативности не позволял достичь желаемого косметического результата и требовал частого сочетания с другими методами терапии. При неэффективности глюкокортикостероидов обычно назначались препараты интерферона, которые чаще являлись альтернативой в случаях лечения гемангиом, представляющих угрозу жизни и являющихся стероидорезистентными. Следует отметить, что при использовании данных препаратов нередко развивались серьезные побочные эффекты. Назначение системных глюкокортикостероидов подавляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую функцию в течение нескольких дней от начала лечения. Внезапная отмена или быстрое снижение дозы кортикостероидов тогда, когда гемангиома еще находится в фазе активного роста, часто приводит к «рикошетной» пролиферации. Самым частым осложнением является появление кушингоидного лица, что в большинстве случаев становится заметным на протяжении первых 1–2 месяцев лечения. Применение интерферона у детей ограничено из-за сообщений о нейротоксичности в форме спастической диплегии. Данный инвалидизирующий побочный эффект клинически аналогичен церебральному параличу и в ряде случаев может стать необратимым, несмотря на отмену препарата. Риск спастической диплегии может достигать 20% среди лечившихся пациентов. Он, по-видимому, зависит от дозы и срока лечения, однако причина такого токсичного побочного эффекта неизвестна.

В связи с описанными причинами особый отклик нашли сообщения о возможностях применения в терапии гемангиомы хорошо известного препарата группы β -блокаторов — пропранолола. Пропранолол — неселективный β -блокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмиче-

Ответственный автор — Попова Ольга Анатольевна
Тел.: 8 (927) 125-44-71.
E-mail: Gatina-med@yandex.ru.

ским эффектом, который на протяжении многих лет широко использовался, как во взрослой практике для лечения артериальной гипертензии, так и у детей с различной кардиологической патологией. В 2008 г. в г. Бордо (Франция) доктор медицины Кристин Ляотэ-Лябрез с коллегами впервые опубликовала результаты своих исследований по использованию пропранолола в терапии гемангиомы. Данный эффект они обнаружили случайно при лечении ребенка с гемангиомой лица. Пропранолол был применен при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, которая, в свою очередь, стала результатом длительного лечения глюкокортикоидами. Пропранолол был назначен с целью компенсации сердечной недостаточности. Эффект проявился уже в первые сутки от начала лечения, и гемангиома практически полностью редуцировалась за следующие десять месяцев терапии [3]. К сегодняшнему дню предложено несколько теорий эффективности пропранолола в лечении сосудистых опухолей, хотя ни одна из них полностью не доказана. Предполагается, что действие пропранолола связано с тремя основными молекулярными процессами вазодилатацией, ангиогенезом и апоптозом. Препарат вызывает сужение сосудов гемангиомы путем ингибирования сосудорасширяющего действия адреналина, блокируя β^2 -адренорецепторы. В результате сужения сосудов уменьшается ток крови в опухоли, изменяется ее цвет и напряженность уже на 1–3 сутки от начала терапии [1, 4].

Цель: оценка эффективности при наблюдении в краткосрочном катамнезе первого в Саратовской области опыта применения пропранолола в терапии гемангиом у детей первого года жизни.

Материал и методы. Группу наблюдения составили 5 детей первого года жизни (от 2 мес. до 12 мес.) с гемангиомами различной локализации, у которых в силу места расположения гемангиомы или их большой площади не могли быть применены хирургический и лучевой методы лечения. В качестве лекарственного средства использовался препарат пропранолол — неселективный β -блокатор. Препарат назначался в порошках и принимался перорально. В исследование не включались дети, имеющие противопоказания к назначению пропранолола. В каждом из клинических случаев решение о возможности назначения препарата проводилось на основании расширенного консилиума с участием сотрудников кафедр госпитальной педиатрии и неонатологии и хирургии детского возраста им. Н.В. Захарова СГМУ. Проводимое исследование соответствовало стандартам Этического комитета и проведено с учетом соблюдения принципов Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61. Возможность использования подкреплялась обязательным подписанием родителями ребенка листа информированного согласия, после объяснения им всех возможных аспектов данного вида лечения.

Перед началом терапии проводилось описание локального статуса и фиксация путем фотографирования. Целевая дозировка пропранолола составляла 2–2,5 мг/кг веса. Стартовая дозировка составила от 2 до 4 мг однократно. Начало медикаментозной терапии и последующее лечение на стационарном этапе проводилось при обязательном врачебном контроле каждого приема препарата. При этом в обязательном протоколе фиксировались показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления до и после каждого приема пропранолола. Эскала-

ция дозы до оптимальной проводилась в течение 5–7 дней. Протокол наблюдения в стационаре, которое продолжалось от 12 до 14 дней, предусматривало ежедневную регистрацию электрокардиограммы, ежедневный контроль сахара крови. На 3–5-й день госпитализации пациентам проводилось холтеровское мониторирование, а также ультразвуковое исследование гемангиомы с цветовым доплеровским картированием. При этом исследовании проводилась оценка индекса резистентности, который повторно контролировался через 1 месяц после начала лечения. Индекс резистентности — отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока. Оценка данного метода исследования проводилась с целью осуществления динамического контроля процессов запустевания питающего сосуда, если таковой присутствовал, а также с целью оценки размеров гемангиомы в динамике. В обязательный план наблюдения включалось обязательное проведение эхокардиографии.

Результаты. У всех наблюдаемых нами детей отмечен клинический эффект уже на первой неделе применения препарата. Отмечено изменение цвета и напряженности гемангиомы. Методом повторного фотографирования фиксировалось изменение локального статуса (рисунок).

При проведении ультразвукового исследования гемангиомы с доплеровским картированием в динамике выявлено запустевание питающего сосуда у 4 детей. У 4 пациентов зафиксировано также снижение индекса резистентности. Уменьшение размеров гемангиомы по результатам УЗИ у 2 детей. Все дети группы наблюдения продолжают наблюдаться врачом-хирургом и педиатром с периодичностью 1 раз в 14 дней с проведением тщательного осмотра, описанием локального статуса и проведением электрокардиографии. Один раз в 3 месяца проводится плановая госпитализация с целью стационарного обследования для оценки состояния детей и возможной коррекции дозы в зависимости от показателей веса тела. За время наблюдения на фоне приема пропранолола нами не было отмечено развития значимых побочных эффектов, что требовало бы прерывания курса терапии.

Обсуждение. Данные литературы позволяют ожидать устойчивого положительного эффекта при значительно более длительном применении пропранолола при гемангиоме у детей (примерно 7–11 месяцев). Вместе с тем наше краткосрочное наблюдение, которое продолжается, позволяет говорить о стабильности положительной динамики, которая выражается в уменьшении размеров, а в последующем должна завершиться полным запустеванием гемангиомы. Весь период приема препарата пациенты нуждаются в квалифицированном врачебном наблюдении, мониторинговании показателей деятельности сердца, оценке адекватности получаемой дозы препарата и при необходимости ее коррекции. Следует помнить о возможности развития брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии, усиления симптомов бронхообструкции и очень тщательно объяснять родителям все возможные патологические симптомы в случае развития этих состояний, поскольку большая часть лечения проходит амбулаторно. Считаем, что не менее важным в перспективе будет принятие решения о возможности отмены пропранолола. Предполагая, что возможно развитие «синдрома отмены», планируем проводить ее постепенно.



Рис. 1. Динамика изменения локального статуса до начала лечения и через 1 месяц

Заключение. При оценке первого для Саратовской области опыта применения пропранолола для консервативного лечения гемангиом у детей следует отметить положительный эффект, зарегистрированный в раннем анамнезе. Использование пропранолола в качестве препарата первой линии консервативной терапии открывает новые возможности в терапевтической курации пациентов с гемангиомами в случаях невозможности оперативной коррекции.

Конфликт интересов не заявлялся. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описание объектов патентного или любого другого вида прав (помимо авторского) нет.

References (Литература)

1. Polyayev YuA, Postnikov SS, Myl'nikov AA, et al. New capabilities in treatment of infantile hemangiomas using propranolol. *Mezhdunarodnyu meditsinskiy zhurnal* 2012; (2):

94–103. Russian (Поляев Ю.А., Постников С. С., Мильников А.А. и др. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола. *Международный медицинский журнал* 2012; (2): 94–103.).

2. Vasil'ev IS, Abushkin IA, Diomidov IA, et al. Vascular anomalies: terminology, classification. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura* 2013; 13 (3): 66–68. Russian (Васильев И.С., Абушкин И.А., Диомидов И.А. и др. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*, 2013; 13 (3): 66–68.

3. Kotlukova NP, Roginskiy VV, Timofeeva My, et al. New perspective in treatment of infantile hemangiomas (vascular hyperplasia). *Pediatrics* 2012; 91 (6): 60–64. Russian (Котлюкова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю. и др. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий). *Педиатрия*, 2012; 91 (6): 60–64.).

4. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangiomas. *Angiogenesis* 2009; 12 (2): 197–207.