

В любую из фаз заживления раны в большей или меньшей степени реализуется каждый из этих факторов.

Профилактика избыточного рубцевания — это прежде всего сокращение сроков реализации каждой стадии заживления раны, и начинается она уже на этапе воспаления, являясь эффективной борьбой с инфекцией. На стадии пролиферации — это своевременная кожная пластика, использование современных раневых покрытий, эффективная противовоспалительная терапия. На стадии ремоделирования — противорубцовая терапия, направленная на предупреждение избыточного синтеза коллагена и связанных с ним сосудистых расстройств.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2,3, 6-9 см. в References)

1. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-септической патологией. Цитокины и воспаление. — 2007; 4(1):38—41.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7(2): 15—23.
5. Шлык И.В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. 2009.

REFERENCES

1. Ostanin A.A., Lepina O.J., Tikhonova M.A., Chernykh E.R. et al. Cytokine-mediated mechanisms of systemic immunosuppression in patients with purulent-septic pathology. Cytokiny i vospalenie. 2007; 4(1): 38—41 (in Russian).

2. Aarabi S., Longaker M.T., Gurtner G.C. Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLoS Med. 2007; 4: e234.
3. Martin P. Wound healing — aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997; 276: 75—81.
4. Gusev E., Yurchenko L., Chereshev V.A. The methodology of the study of systemic inflammation. Cytokiny i vospalenie. — 2008; 7(2): 15—23 (in Russian).
5. Shlyk I.V. Pathogenesis, early diagnosis and treatment guidelines for sepsis in tyazheloobozhzhennyh: Author. dis. ... Dr. med. Science. 2009 (in Russian).
6. Marchisio P.C. Polarized expression of integrin receptors ($\alpha 6 \beta 4$, $\alpha 2 \beta 1$, and $\alpha v \beta 5$) and their relationships with the cytoskeleton and basement membrane matrix in cultured human keratinocytes. J. Cell. Bio. 1991; 112: 761—73.
7. van der Veer W.M., Bloemen M.C.T., Ulrich M.M.W. et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. Burns. 2009; 35: 15—29.
8. Ditschkowski M., Kreuzfelder E., Rebmann V. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. Ann. Surg. 1999; 229(2): 246—54.
9. Tschaikowsky K., Hedwig-Geissing M., Schiele A. et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. Crit. Care Med. 2002; 30(5): 1015—23.
10. Ghahary A., Ghaffari A. Role of keratinocyte-fibroblast cross-talk in development of hypertrophic scar. Wound Repair Regen. 2007; 15(Suppl. 1): 46—53.
11. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y. et al. Wound repair and regeneration. Nature. 2008; 453: 314—21.
12. Wang J., Dodd C., Shankowsky H. A. et al. Deep dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. Lab. Invest. 2008; 88: 1278—90.

Поступила 21.01.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.217.24.03:616-006.311.03-053.1

Ю.А. Поляев, Н.П. Котлукова, С.С. Постников, А.А. Мылников, Р.В. Гарбузов,
К.В. Константинов, А.Г. Нарбутов, Т.Ю. Поляева

ПРОПРАНОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ ИНФАНТИЛЬНЫХ ГЕМАНГИОМ

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России 117997, Москва, Россия

Поляева Татьяна Юрьевна (Tat'yana Yur'evna Polyayeva), e-mail: tanya-201870@yandex.ru

Данная статья посвящена новому направлению в лечении инфантильных гемангиом. Авторами приводится классификация сосудистых аномалий, данные о предыдущем и настоящем опыте лечения инфантильных гемангиом на разных этапах их развития. Показаны преимущества β -блокаторов в лечении данной патологии.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, преднизолон, винкристин, метаболитатор, пропранолол

Yu.A. Polyayev, N.P. Kotlukova, S.S. Postnikova, A.A. Myl'nikov, R.V. Garbuzov,
K.V. Konstantinov, A.G. Narbutov, T.Yu. Polyayeva

PROPRANOLOL IN THE TREATMENT OF INFANTILE HEMATOMAS

Russian Children's Clinical Hospital, Russian Ministry of Health, 117997 Moscow

This paper is focused on the new trend in the treatment of infantile hemangiomas. Classification of vascular abnormalities is presented along with the previous and current experience in therapy of infantile hemangiomas at different stages of their development. Advantages of using β -blockers for the management of this condition are demonstrated.

Key words: infantile hemangioma, prednisolone, vincristine, metabolizer, propranolol

Инфантильная гемангиома (ИГ) — это распространенная доброкачественная сосудистая опухоль, возникающая у детей на первом году жизни, превалирует у недоношенных детей и новорожденных женского пола, локализуется преимущественно на лице

и шее. ИГ определяется при рождении или вскоре после рождения. Особенность ИГ — бурный рост в течение первых недель и месяцев жизни с формированием грубого косметического дефекта и нарушением жизненно важных функций. Встречаемость ИГ у

новорожденных составляет 1—3%, к году увеличивается до 10%.

Существует множество различных классификаций гемангиом, однако настоящая работа основана на принятой в мировой практике классификации, предложенной Международным обществом исследования сосудистых аномалий — ISSVA (см. таблицу). Согласно данной классификации все сосудистые аномалии подразделяются на сосудистые опухоли и сосудистые пороки развития (мальформации).

Выделяют 4 фазы развития ИГ:

- быстрой пролиферации, характеризуется быстрым ростом опухоли;
- медленной пролиферации — замедление роста опухоли;
- стабилизации — опухоль не растет;
- инволюции — опухоль подвергается обратному развитию.

В 85—90% случаев ИГ подвергается спонтанной регрессии до наступления школьного возраста, при этом в фазе инволюции в клетках опухоли определяются маркеры апоптоза. Согласно одной из гипотез, основным механизмом апоптоза является утрата стимулирующего действия двух главных проангиогенных факторов: фактора роста фибробластов и эндотелиального фактора роста сосудов. Однако в 10—15% случаев ИГ требуют вмешательства в пролиферативную фазу из-за жизнеугрожающей локализации (дыхательные пути) вследствие развития местных осложнений (изъязвление и кровотечение), возникновения грубого косметического дефекта, обуславливающего психологическую травматизацию родителей, а позднее и ребенка.

До настоящего времени терапия ИГ была достаточно стандартизированной — длительно использовали системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), интерферон, винкристин. Глюкокортикоиды особенно эффективны в фазу ранней пролиферации, они тормозят рост опухоли и уменьшают ее размеры. Преднизолон *per os* назначают в дозе 5 мг на 1 кг массы тела через день, по альтернирующей схеме. Интерферон индуцирует раннюю инволюцию больших гемангиом. Эффективность винкристина близка к 100% при режиме дозирования 0,05—1,0 мг/м² инфузионно 1 раз в неделю с начальными признаками инволюции после 3 нед лечения.

Однако при использовании стандартных препаратов нередко возникают серьезные побочные реакции. При гормональной терапии — катаракта, диабет, стеатоз печени, кардиомиопатия и др. При лечении интерфероном — гемолитическая анемия, лейкопения, миалгия, пульмонит, нефрит. При использовании винкристина — миелотоксичность, запор, боли в нижней челюсти.

Классификация гемангиом

| Сосудистые опухоли | Сосудистые мальформации |
|--|------------------------------|
| Инфантильные гемангиомы | Капиллярные мальформации |
| Врожденные гемангиомы | Венозные мальформации |
| «Tufted» ангиомы | Лимфатические мальформации |
| Капошиформные гемангиоэндотелиомы | Артериовенозные мальформации |
| Веретенноклеточные гемангиоэндотелиомы | Смешанные формы |

Методы лечения детских гемангиом — лазерная хирургия, эмболизирующие вещества и склерозанты, криодеструкция. Однако в этих случаях не всегда удается достичь желаемого результата. Поэтому особый интерес вызвал антигипертензивный препарат пропранолол, который на сегодняшний день является одним из препаратов выбора для лечения сосудистых гиперплазий. Пропранолол — это неселективный β -блокатор, обладающий антиаритмическим, гипотензивным и антиангинальным эффектами. Пропранолол урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость миокарда, снижает его сократимость. Антиангиогенное действие пропранолола было открыто случайно в 2008 г. группой исследователей детской клиники Бордо (Франция). У детей с сочетанной патологией, такой как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, персистирующая носовая гемангиома, после приема пропранолола уже на следующий день было отмечено изменение цвета опухоли с интенсивно-красного на фиолетовый, при этом опухоль стала более мягкой на ощупь. После прекращения лечения кортикостероидами рост гемангиомы не возобновлялся, а ее поверхность стала абсолютно плоской к 14-му месяцу жизни ребенка.

Еще один пример: у ребенка с поверхностной капиллярной гемангиомой, локализованной в правой части головы, которая не давала открывать правый глаз, по данным МРТ исследуемой области было выявлено наличие образований внутри шеи, вызывающих сжатие трахеи и пищевода. Пациенту проведено УЗИ сердца, которое показало увеличение сердечного выброса, в связи с чем было начато лечение пропранололом в дозе 2 мг/кг в сутки. Уже через 1 нед ребенок был в состоянии открыть правый глаз, опухоль значительно уменьшилась в размерах. Терапия преднизолоном была прекращена к 4-му месяцу жизни ребенка, рецидивов роста опухоли не было. К 9-му месяцу после приема пропранолола у ребенка стал удовлетворительно открываться правый глаз, серьезных нарушений со зрением не было отмечено.

Выделяют 3 главных лечебных эффекта пропранолола:

- начальный эффект — изменение цвета и плотности опухоли в пределах 1—3 дней от начала приема препарата;
- промежуточный эффект — приостановка роста опухоли;
- долговременный эффект — регрессия опухоли в течение 2 мес.

Помимо этого, есть большие преимущества данного препарата перед ранее применявшимися преднизолоном, интерфероном, винкристином:

- многонаправленный механизм действия;
- меньшее количество и легкость побочных эффектов;
- возможность отмены глюкокортикоидов;
- меньшая длительность лечения;
- дешевизна препарата.

Пропранолол вызывает сужение сосудов гемангиомы, в результате чего уменьшается ток крови в опухоли, изменяются ее цвет и напряженность.

Однако применение пропранолола, как и всякого другого лекарственного средства, не лишено побочных эффектов. Это брадикардия, гипотензия, бронхо-

спазм, синдром Рейно, кожно-аллергические реакции. Тем не менее возможные побочные эффекты пропранолола имеют гораздо меньшее клиническое значение по сравнению с серьезными побочными явлениями, наблюдающимися при применении интерферона или гормональной терапии. Предлагаемая схема дозирования препарата — 2—3 мг/кг в 2—3 приема не учитывает индивидуальные особенности пациентов, так как степень биотрансформации пропранолола существенно различается у разных больных. В связи с этим при назначении одной и той же дозы препарата можно получить концентрации, отличающиеся друг от друга в 10—20 раз. Это связано с тем, что пропранолол метаболизируется при участии изофермента цитохрома В-450 CYP2D6, у которого существует генетический полиморфизм.

Вся популяция включает в себя медленные, быстрые и нормальные метаболизаторы. Результатом мутации гена CYP2D6 может быть отсутствие синтеза этого фермента, синтез дефектного белка, не обладающего активностью или имеющего сниженную активность. Распространенность медленных метаболизаторов среди различных этнических групп сильно различается. Известно, что в европейской популяции, в том числе среди русских, их насчитывается 5—10%. Даже при нормальном уровне метаболизма пропранолола его длительное применение ведет к уменьшению биотрансформации препарата, что сопровождается увеличением периода полужизни. Соответственно этому должна сокращаться частота приема препарата или уменьшаться доза до ¼—½ от начальной.

Таким образом, у больных с ИГ перед назначением пропранолола целесообразно определять исходную активность CYP2D6. Это позволит выделить группы лиц с медленным, быстрым и нормальным метаболизмом пропранолола для определения соответствующего данному больному режиму дозирования с целью оптимизации терапевтического эффекта.

Наше предложение — титровать дозу пропранолола, начальная доза только 1 мг/кг. Таким образом мы достигаем нужного эффекта, избегая нежелательных реакций.

В первые 6 ч после назначения пропранолола контролируем артериальное давление, пульс ребенка каждый час. При отсутствии побочных эффектов пациента отпускаем на домашнее лечение и осматриваем через 10 дней, после этого — 1 раз в месяц для оценки переносимости препарата. Через 2 мес после назначения препарата необходимо провести ультразвуковое измерение опухоли, в каждый визит опухоль фотографируем, а также измеряем мягкой сантиметровой лентой. С изменением массоростовых показателей пациента необходимо корректировать дозу пропранолола.

На сегодняшний день мы обладаем 2-летним опытом лечения больных с ИГ с помощью β-блокаторов. Пропранолол эффективен и достаточно безопасен при лечении ИГ, может применяться в качестве препарата первого ряда. Выраженный терапевтический эффект пропранолола в отношении роста гемангиом обусловлен тремя молекулярными механизмами: сужением сосудов, ингибированием ангиогенеза, индукцией апоптоза. Все они могут быть задействованы во всех стадиях лечения: ранней (изменение цвета поверхно-

сти гемангиом), промежуточной (прекращение роста гемангиомы), поздней (регрессия опухоли). Апоптоз не всегда приводит к полному регрессу гемангиомы, и после прекращения лечения пропранололом ее рост способен возобновиться. Лечение должно длиться до завершения пролиферативной фазы гемангиомы.

В настоящее время пролечены около 100 пациентов, на разных этапах лечения находятся 50 пациентов. Полное излечение наблюдалось у 95% больных. В 5% случаев потребовалась отмена препарата в связи с развитием у ребенка побочных эффектов. Первичный анализ позволяет заявить о высокой эффективности и малом количестве побочных эффектов данного метода лечения.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Великовская Н.В., Репина Э.А. Лечение сосудистых гиперплазий челюстно-лицевой области с использованием неселективного В-адреноблокатора пропранолола. *Angioma.ru*
Маркова И.В., Калинин В.И. Педиатрическая фармакология. Медицина, Ленинградское отделение; 1987.
Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Медицина: Ленинградское отделение; 1989.
Сычев Д.А., Цой А.Н., Кукес В.Г., Кован И.Э. Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2004; 1(1): 5—12.
Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: тернистый путь внедрения в клиническую практику. *Качественная клиническая практика*. 2005; 2: 37—43.
Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств: *Клиническая фармакокинетика*. 2005; 2(3): 35—9.
Майорова О.А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ: *Качественная клиническая практика*. 2002; 4: 2—10.

REFERENCES

- Oak S.N., Viswanath Kaveen. Management of hemangioma in children. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006 sep. 18; 72: 1—4.
Storch S.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.* 2010 aug.; 163 (2): 269—74.
Velikovskaya N.V., Repina E.A. Treatment of vascular hyperplasia che-lyutno-facial region using non-selective B-blocker propranolol. *www.angioma.ru* (in Russian)
Sans V. et al. Propranolol for severe infantile haemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124(3): 423—31.
Greenberger S. et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile haemangioma derived stem cells. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(11): 1005—13.
Chang L.C. et al. Growth characteristics of infantile haemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008; 122(2).
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.
Sanz-Marco E., Galego R., Diez-Lopis M. Oral propranolol circumscribed choroidal haemangioma. *Case Rep. Ophthalmol.* 2011; 2: 84—90.
Markova I.V., Kalinicheva V.I. *Pediatricheskaya farmakologiya Leningrad «Medicina» Leningradskoe otdelenie*, 1987, 495s.
Gusel' V.A., Markova I.V. *Directory pediatrician in clinical pharmacology Leningrad «Medicina»: Leningradskoe otdelenie*, 1989 (in Russian).
Sychev D.A., Coj A.N., Kukes V.G., Kovan I.E. The clinical significance of pharmacogenetics for pediatrics. *Vestnik pediatricheskoy farmakogenetiki i nutriciologii Klinicheskoe znachenie dlya pediatrii» Vestnik pediatricheskoy farmakologii*. 2004; 1(1): 5—12.
Sychev D.A. Clinical Pharmacogenetics: a thorny path introduction into clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2005; 2: 37—43 (in Russian).
Miroshnichenko I.I., Pticyna S.N. Genetic polymorfizm fnd drug farmakokinetics. *Klinicheskaya farmakokinetika*. 2005; 2(3): 35—9.
Majorova O.A. Pharmacogenetics: individual-specific metabolism of drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2002; 4: 2—10 (in Russian).

Поступила 18.02.13