



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108945** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 10/00
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 12987	(72) Винахідник(и): Бензар Ірина Миколаївна (UA), Полулях Олена Константинівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.12.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2016	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФАНТИЛЬНОЇ ГЕМАНГІОМИ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування інфантильної гемангіоми у дітей включає застосування пропранололу з поступовим збільшенням дози в умовах стаціонару. Додатково виконують ультразвукове дослідження гемангіоми з використанням режиму кольорового доплерівського сканування, встановлюють активність інфантильних гемангіом, яку визначають співвідношенням судин та солідної тканини. Лікування розпочинають у період максимальної активності, корекцію дози проводять з врахуванням їх активності. Відміну препарату здійснюють за умови відсутності активності в динаміці.

UA 108945 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до дитячої хірургії, і призначена для діагностики, лікування інфантильної гемангіоми у дітей.

Щонайменше у третини новонароджених дітей на шкірі і слизових оболонках виявляють судинні плями червоного, синього, фіолетового забарвлення. Більшість з цих утворень з часом бліднуть або за рахунок невеликих розмірів та некритичної локалізації не створюють незручностей для пацієнтів та їх батьків. Лише невелика частка таких дітей потребує лікування.

Встановлення точного діагнозу є вкрай важливим як для зменшення тривожності батьків, так і для призначення адекватного лікування і визначення прогнозу. У 1982 році Mulliken JB & Glowacki J запропонували біологічну класифікацію судинних аномалій, у якій ці ушкодження розподілялись відповідно до характеристики їх ендотеліальних клітин на судинні мальформації і судинні пухлини. Класифікація переглянута та доповнена Міжнародною організацією з вивчення судинних аномалій у 2014 році [1]. Інфантильна гемангіома належить до судинних пухлин та у дитячому віці зустрічається найчастіше.

Інфантильна гемангіома властивий унікальний життєвий цикл. У перший рік життя відбувається швидкий ріст пухлини (фаза проліферації), за якою іде фаза стабілізації, а потім повільної регресії, яка триває від 1 до 7 років. Після інволюції гемангіома ніколи не рецидивує. Враховуючи цей передбачуваний клінічний перебіг, шкірні плями червоного забарвлення у підлітків та дорослих не можуть бути гемангіомами, тому потребують подальшого обстеження, яке може відрізнитися від того, що зазвичай застосовується для дітей першого року життя. У більшості випадків діагноз гемангіоми встановлюють лише при фізикальному дослідженні, проте у деяких випадках (зокрема, не змінена шкіра за наявності м'якотканинного утворення, нетипові шкірні прояви, складна локалізація) обмеження лише оглядом призводить до діагностичних і, в подальшому, до тактичних помилок.

Інформативним є ультразвукове дослідження з використанням режиму кольорового доплерівського сканування. З моменту використання новітніх антиангіопроліферативних середників ультразвукове дослідження стало об'єктивним способом оцінки ефективності терапії. За результатами кольорового доплерівського сканування, розрізняють 5 фаз росту інфантильної гемангіоми: доклінічну (продромальну), проліферації, дозрівання, регресу [2].

Чим більш виражена капіляризація, тим більш активна гемангіома.

У продромальній (доклінічній) фазі гемангіоми при ультразвуковому кольоровому доплерівському скануванні не виділяють характерних ознак, проте можна виявити припіднімання шкіри, що дозволяє диференціювати її від капілярних мальформацій. У фазі проліферації інфантильної гемангіоми дослідження в режимі кольорового доплерівського сканування виявляє максимальну мікроциркуляцію, практично відсутні ділянки невазкулярної тканини. Фаза дозрівання настає, коли проліферація знижується вдвічі. УЗ-дослідження в режимі кольорового доплерівського сканування виявляє формування великих дренажних вен, зниження капіляризації, появу ділянок солідної тканини. У фазі регресу виявляються ділянки гіперехогенної тканини і розширені вени. За умови природного перебігу захворювання, фаза регресу зазвичай завершується до 6-річного віку дитини.

Протягом фази проліферації, поверхневі інфантильні гемангіоми проліферують з різною швидкістю, з екзофітним або ендофітним підшкірним ростом. Активна хірургічна тактика у цій фазі є причиною місцевих (рецидив, кровотеча, рубцева деформація) та системних (коагулопатія) ускладнень. Інфантильні гемангіоми шкіри, які швидко ростуть, діють як експандер для тканин. Пухлина, яка швидко росте, може руйнувати еластичні волокна, спричинюючи в подальшому телеангіектазії, перерозтягнення шкіри, рубці, фіброзно-жирові переродження, які в подальшому залишають стійкий косметичний дефект. Тому великі гемангіоми обличчя потребують раннього лікування, не зважаючи на відсутність порушення вітальних функцій у дитини. Для хірурга є важливим вибір терміну і методики видалення інфантильної гемангіоми та її залишкових змін з метою мінімізації рубцевих деформацій.

Отже, протягом першого року життя слід надати перевагу антиангіопроліферативним середникам, а хірургічне лікування застосувати уже у фазі інволюції.

Більшість інфантильних гемангіом не потребують специфічного лікування, а лише спостереження. Проте навіть якщо прийнято рішення не втручатися, спостереження не означає повної бездіяльності. Регулярне обстеження з відповідним документуванням є вкрай необхідним. Необхідно серія фотографій та повторне ультразвукове дослідження з визначенням розмірів та активності інфантильних гемангіом об'єктивно відображає прогрес, відповідь на лікування та наступний регрес пухлини. На етапах спостереження у багатьох випадках приймають рішення про початок лікування. Слід враховувати, що більшість гемангіом локалізуються в ділянці голови і шиї і супроводжуються косметичним дефектом, особливо гемангіоми обличчя, і є причиною емоційних страждань батьків. Тому гемангіома діаметром 1

см в ділянці носа і такого ж розміру в ділянці тулуба вимагає істотно відмінної тактики. Крім того, плануючи лікувальну тактику, слід пам'ятати, що косметичні деформації і важкі ускладнення супроводжують до 10 % інфантильних гемангіом.

Протягом останніх років неселективний бета-блокатор пропранолол є препаратом першого ряду при лікуванні інфантильних гемангіом. Враховуючи простоту застосування та доступність методу, за короткий термін його існування з'явилися численні публікації з достатньо великою кількістю спостережень. Однак результати лікування представлені в основному клінічними даними. Намагаючись дати об'єктивну оцінку методу терапії, окрім простого клінічного спостереження, ми пропонуємо визначати активність інфантильних гемангіом, на основі якої можна обґрунтовано визначити початок терапії, її відміну та терміни хірургічного втручання. Протягом перших двох місяців життя активність інфантильних гемангіом невисока, тому у цей період слід уникати призначення лікування. Максимальна активність визначалася у віці 4-6 місяців, цей період часу ми вважаємо оптимальним часом початку лікування. Виключенням є інфантильні гемангіоми, які спричинюють вітально небезпечні ускладнення, зокрема, обструкцію дихальних шляхів, гемодинамічні розлади, вторинний гіпотиреоз, кровотечу, виразкування з вираженим больовим синдромом, порушення зору.

Застосування пропранололу для лікування дітей, в тому числі віком до одного року, з захворюваннями серцево-судинної системи регламентовано наказом МОЗ України від 19.07.2005 року № 362 Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей. Таким чином, використання пропранололу у педіатричній практиці можна вважати відомим. У 2008 році кардіологи клініки міста Бордо (Франція) у ході лікування серцевої патології виявили істотне зменшення гемангіом обличчя у двох дітей на фоні застосування пропранололу. З моменту публікації фахівці різних країн стали широко використовувати бета-блокатори для лікування інфантильних гемангіом.

В основі механізму дії пропранололу лежать наступні процеси: азодидіація (β -адренергічні антагоністи викликають звуження судин шляхом інгібування синтезу і звільнення NO), пригнічення ангиогенезу (пропранолол знижує рівень проангіогенних білків), індукція апоптозу [3]. В терапевтичному впливі пропранолу на інфантильну гемангіому виділяють ранній, середній і довготривалий ефект, що пояснюють його впливом на три фармакологічні мішені. Ранній ефект (посвітління поверхні гемангіоми через 1-3 дні після початку лікування) є наслідком вазоконстрикції на фоні зниження вивільнення оксиду азоту. У цей проміжок часу зміна кольору та консистенції спричинюється лише зменшенням кровонаповнення пухлини, при ультразвуковому скануванні васкуляризація залишається незмінною. При відміні препарату повернення кольору та консистенції пухлини можна відмітити уже менш ніж через добу. Ефект середньої тривалості викликаний блокуванням проангіогенних чинників (судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту фібробластів, металопротеїнази) і як наслідок, припинення росту. Цей період відповідає фазі стабілізації, коли інфантильна гемангіома уже не росте, проте зменшення її розмірів не відбувається та ультразвукова-картина істотно не змінюється. Довготривалий ефект пропранололу характеризується індукцією апоптозу в проліферуючих ендотеліальних клітинах, результатом якого є регрес пухлини.

Лише у цей період можна прослідкувати істотну зміну ультразвукової картини, яка полягає у зменшенні кількості судин інфантильної гемангіоми та збільшенні маси солідної тканини. Лише за відсутності активності в динаміці можна ставити питання про відміну терапії з найменшим ризиком рецидиву.

Аналізуючи стадійність дії пропранололу при лікуванні інфантильних гемангіом, можна пояснити зміни, які виникають в ході лікування: розючий клінічний ефект через декілька днів від початку лікування та наступне "плато", під час якого зміни кольору і розмірів гемангіоми практично не помітні.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування інфантильних гемангіом, запропонований Дементьєвою Н.А. [4], при якому для лікування складних гемангіом у дітей використовують пропранолол з поступовим збільшенням дози препарату та поступовою його відміною. У 1-ий день лікування доза препарату становить 0,5 мг/кг маси тіла дитини, розділені на три рівні порції, в 2-ий день - 1 мг/кг маси тіла дитини на добу в 3 прийоми. З 3-го дня лікування доза препарату становить 2 мг/кг маси тіла дитини на добу, розподілені на 3 рівні порції. Застосування заявленої методики має істотні переваги, оскільки вона є високоефективною, безпечною, повністю виключає використання системної терапії кортикостероїдами, інтерферонами або вінкристином, які мають важкі побічні ефекти, що суттєво погіршують якість життя пацієнта та мають обмежений позитивний ефект (30-60 %). Проте в описаному способі лікування тривалість використання препарату визначається виключно клінічними результатами, корекція дози проводиться емпірично, лише на основі зміни

маси тіла дитини. Відсутність об'єктивного критерію ефективності лікування призводить до недостатньої тривалості терапії, необхідності повторного призначення препарату, або тривалого призначення невиправдано високих доз. Крім цього, виключно клінічні дані не дозволяють оцінити результати лікування гемангіом внутрішніх органів, в першу чергу печінки.

5 В основу корисної моделі поставлена задача об'єктивної оцінки ефективності лікування інфантильних гемангіом з призначенням неселективного бета-блока-тора пропранололу шляхом використання динамічного ультразвукового контролю.

Отриманий технічний результат зводиться до оптимізації тривалості лікування, індивідуального підбору дози препарату, попередження необхідності проведення повторних курсів терапії, а також можливості контрольованої терапії гемангіом печінки.

10 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування інфантильної гемангіоми у дітей включає застосування пропранололу з поступовим збільшенням дози в умовах стаціонару. Додатково виконують ультразвукове дослідження гемангіоми з використанням режиму кольорового доплерівського сканування, встановлюють активність інфантильних гемангіом, яку визначають співвідношенням судин та солідної тканини. Лікування розпочинають у період 15 максимальної активності, корекцію дози проводять з врахуванням їх активності. Відміну препарату здійснюють за умови відсутності активності в динаміці.

Відмінними ознаками способу, що заявляється, є те, що додатково визначають активність інфантильних гемангіом, який визначає потенціал росту пухлин, лікування розпочинають в 20 активну фазу, за умови збереження активності дозу підвищують, відміну препарату здійснюють за умови відсутності активності при повторному ультразвуковому дослідженні з інтервалом 1 місяць.

Саме ці технічні особливості дозволяють досягнути відмінного клінічного ефекту шляхом індивідуального підбору дози препарату, який, на відміну від попереднього способу, не є 25 стабільним та складає від 1,4 до 2,2 мг/кг маси тіла дитини, уникнути надмірно тривалого чи недостатнього терміну призначення пропранололу шляхом визначення фази регресу, яка відповідає відсутності активності гемангіоми при повторних ультразвукових дослідженнях з інтервалом один місяць.

Спосіб здійснюється наступним чином:

30 За наявності клінічних ознак інфантильних гемангіом виконували ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали та визначали ехоструктуру, розміри, розповсюдженість вогнища. У режимі кольорового доплерівського сканування визначають активність інфантильних гемангіом за ступенем капіляризації, співвідношення судинного і солідного компонента. Лікування розпочинали у фазу проліферації, при якій в режимі кольорового 35 доплерівського сканування визначали максимальну мікроциркуляцію, відсутні ділянки солідної тканини. У фазу проліферації розпочинають терапію пропранололом з підвищенням дози в умовах стаціонару: 1-ий день лікування доза препарату становить 0,5 мг/кг маси тіла дитини, розділені на три рівні порції, в 2-ий день - 1 мг/кг маси тіла дитини на добу в 3 прийоми. З 3-го дня лікування доза препарату становить 2 мг/кг маси тіла дитини на добу, розподілені на 3 рівні порції. Після досягнення терапевтичної дози лікування продовжують в амбулаторних умовах, з 40 щомісячним контролем ультразвукового дослідження, за яким визначають ефективність терапії. При збільшенні активності інфантильних гемангіом дозу препарату збільшують з урахуванням маси тіла дитини. Лікування припиняють, якщо активність (васкуляризація) інфантильних гемангіом відсутня при не менше двох дослідженнях на фоні поступового зниження дози.

45 Приклад конкретного виконання.

Приклад 1.

Хлопчик О., народився від IV вагітності, III термінових пологів, маса при народженні 3200г, оцінка за Апгар 8-8 балів. Перебіг вагітності та пологів без особливостей. Відразу після народження виявлено множинні шкірні гемангіоми розміром від 0,3 до 0,8 см. Після другого 50 тижня життя відмічено інтенсивний ріст шкірних утворень, у зв'язку з чим органи опіки звернулися в "ОХМАТДИТ" (батьки відмовилися від дитини у пологовому будинку у зв'язку з наявним косметичним дефектом). При ультразвуковому дослідженні печінки виявлено множинні гемангіоми діаметром до 1 см. Дитина знаходилась під динамічним спостереженням, щомісячно проводився огляд, фотографування, а також ультразвукова діагностика органів черевної 55 порожнини, зокрема, печінки з використанням режиму кольорового доплерівського сканування. У віці 4-х місяців відмічена максимальна активність гемангіом, що клінічно проявилось збільшенням у розмірах шкірних елементів, високою активністю гемангіом печінки за даними ультразвукового дослідження у режимі кольорового доплерівського сканування, наявністю дрібних судин з шунтуючим кровотоком, відсутністю неоваскуляризованої тканини у вогнищах. 60 Гемангіомами поверхневих тканин ускладнилися виразкуванням, кровотечею, больовим

синдромом внаслідок їх складної локалізації (у складках шкіри, у міжпальцевих проміжках, на дистальних фалангах пальців). Розпочата терапія пропранололом з поступовим підвищенням до 4 мг/кг маси тіла на добу. У віці 8 місяців васкуляризація гемангіом печінки не визначається, поверхневі елементи без ускладнень, доза пропранололу зменшена до 1 мг/кг/добу. При повторному обстеженні активність гемангіом відсутня, лікування припинено. Проводився щомісячний огляд дитини протягом наступних 5 місяців, ріст гемангіом відсутній.

Приклад 2. Хлопчик М., діагноз: інфантильна гемангіома паротидної ділянки. Батьки звернулися у віці дитини 5 місяців у зв'язку з косметичним дефектом. Виконано УЗД, що виявило високу активність гемангіоми великих розмірів, яка поширюється в паренхіму привушної слинної залози.

Розпочата терапія пропранололом в дозі 2 мг/кг маси тіла дитини на добу. Тривалість лікування 12 місяців дозу препарату не зменшували, оскільки тривалий час утримувалася активність гемангіоми. Фаза проліферації гемангіоми тривала протягом місяця, проте тривалість фази стабілізації перевищувала 10 місяців.

Системна терапія пропранололом проведена у 37 дітей з гемангіомами складної анатомічної локалізації, в тому числі у 6 дітей з гемангіомами печінки. Тривалість лікування складала від 4-х до 18-ти місяців, до препарату від 1,2 до 2 мг/кг маси тіла дитини на добу. Ускладнень не було.

Джерела інформації:

1. Dasgupta R., Fishman S. Vascular Anomalies in Infants and Children Semin PedSurg., 2014-Vol. 23 (4) - P. 158-161.

2. Urban P. Colour Coded Duplex Sonography is Superior to MR1 in the Evaluation of Infantile Haemangioma /P. Urban, M. Poetke, C.M. Philipp, U. Müller, H.P. Berlien //Ultrasound in Medicine and Biology, 2011-Vol. 37 (8), Suppl. - P. S71-S72.

3. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action //Br J Dermatol, 2010, Vol. 163(2), p. 269-74.

4. Гладкий О.П., Хитрик О.Л., Дігтяр В.А., Дементьева Н.А., Ашкіназі Б.Г., Авілов О.Ю., Романенко О.А., Байбаков В.М. Спосіб лікування гемангіом у дітей //Патент на корисну модель № 67520 (UA) МПК А61К31/00. Заявл. 25.07.2011. Опубл. 27.02.2012. Бюл. № 4.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування інфантильної гемангіоми у дітей, який включає застосування пропранололу з поступовим збільшенням дози в умовах стаціонару, який **відрізняється** тим, що додатково виконують ультразвукове дослідження гемангіоми з використанням режиму кольорового доплерівського сканування, встановлюють активність інфантильних гемангіом, яку визначають співвідношенням судин та солідної тканини, лікування розпочинають у період максимальної активності, корекцію дози проводять з врахуванням їх активності, відміну препарату здійснюють за умови відсутності активності в динаміці.