

Обзор выступления в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО: «Впервые в России. Клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам»

«Системное лечение младенческих гемангиом пропранололом — по-прежнему терапия off-label в России?» — вопрос создания первых в стране клинических рекомендаций по лечению инфантильных гемангиом (ИГ) осветила в своем докладе ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н. Татьяна Сергеевна Белишева. Выступление состоялось 26 ноября 2021 г. на II объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО.

Проблема диагностики и терапии сосудистых новообразований у детей долгие годы остается «болевой точкой» в педиатрической практике в России. Находясь на стыке специальностей — неонатология, онкология, дерматология, педиатрия, хирургия, детская кардиология, — эта тема до недавнего времени оставалась междисциплинарной и вместе с тем профильно «ничьей». Это особенно критично, поскольку, появившись у ребенка в первый месяц жизни, сосудистые опухоли находятся в фазе пролиферации и характеризуются бурным ростом. При локализации на лице, в аногенитальной зоне, интертригинозно, при осложненном течении (изъязвление, инфицирование, кровотечение) и в отсутствие своевременной адекватной терапии ИГ могут представлять угрозу для жизни и приводить к серьезным функциональным нарушениям и косметическим дефектам. Вызывая необратимые изменения кожи, мягких тканей лица и шеи, ИГ приводят к социальной дезадаптации и снижению качества жизни маленьких пациентов и членов их семей. Кроме того, ИГ могут быть частью синдромальной патологии и сопровождаться критическими состояниями (ранний инсульт и др.). Усугубляет проблему недостаточность специальных знаний у врачей — большинство клиницистов продолжают применять термин «гемангиома» и включают в него все многообразие сосудистой патологии кожи, несмотря на принципиально разные течение, прогноз и подходы к лечению. Широко распространенные на территории нашей страны морально и технически устаревшие методы терапии, такие как криодеструкция жидким азотом, Букки-терапия, нередко приводят к неудовлетворительным функциональным и косметическим результатам и обуславливают необходимость поиска современных высокоэффективных многокомпонентных программ лечения. Отсутствие маршрутизации, регламентирующих документов — клинических рекомендаций, погружает родителей маленьких пациентов с ИГ в информационный хаос, состояние фрустрации, непонимания, кто «их врач», что приводит к выбору неадекватных методов терапии или несвоевременному началу лечения.

ИГ характеризуются доброкачественной пролиферацией эндотелиальных клеток и, согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies — ISSVA) 2018 г. [1], включены в подгруппу доброкачественных сосудистых опухолей, составляя около 80 % их общего числа [2]. ИГ выявляют у 4,5–6,4 % новорожденных [2] и 10–12 % детей первого года жизни, наиболее часто среди представителей европеоидной расы [3], преимущественно в челюстно-лицевой области (до 60 % всех случаев). Развитие этих доброкачественных сосудистых образований связывают с гипоксическим стрессом во внутриутробном периоде. Факторами риска развития ИГ являются женский пол, недоношенность, семейные случаи ИГ и низкая масса тела при рождении. Известно, например, что риск младенческой гемангиомы увеличивается на 25 % на каждые 500 г снижения массы тела при рождении [4]. Гемангиомы отличаются бурным ростом в период новорожденности, который связывают с клеточной, преимущественно эндотелиальной, гиперплазией. Стадия пролиферации ИГ продолжается в среднем от 3 до 6 мес, что обуславливает рост заболеваемости среди детей в возрасте ближе к концу первого года жизни. При рождении клинические признаки сосудистой патологии, как правило, отсутствуют или представлены «знаками» будущей гемангиомы — округлыми участками белесоватого цвета, в центре которых видны точечные сосуды. Наиболее интенсивный рост гемангиомы наблюдается в течение первых 2 месяцев жизни ребенка, что является определяющим фактором при решении вопроса о сроках начала лечения. В последующем ИГ переходит в 6–9-месячную фазу стабилизации, за которой в течение 3–7 лет следует фаза спонтанной полной или частичной инволюции. В зависимости от фазы и локализации сосудистого образования тактика ведения пациента может быть консервативной или активной. Срочного вмешательства требуют ИГ, представляющие опасность для жизни, сопровождающиеся функциональными нарушениями, осложненные изъязвлениями и болезненностью, инволюционирующие с исходом в рубец. Одним из наиболее распространенных подходов к лечению ИГ является медикаментозная терапия, в первую очередь применение блокатора β -адренорецепторов пропранолола в форме раствора для приема внутрь. Применение лазеротерапии импульсным лазером на красителе после проведения лекарственного лечения ИГ позволяет минимизировать возможные остаточные изменения в виде поверхностных телеангиэктазий и диффузной эритемы. По показаниям остается место и для

хирургического этапа, чаще в urgentных ситуациях или для удаления остаточного объема опухоли после завершения фазы инволюции.

Как известно, «эра пропранолола» в лечении ИГ началась в 2008 г., и если не по витальной значимости, то в масштабах качества жизни одного конкретного ребенка с осложненным течением ИГ она сопоставима с открытием антибиотикотерапии! Пероральный прием раствора пропранолола показан к применению в качестве первой линии системной терапии американскими и европейскими международными рекомендациями по лечению ИГ. С 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Гемангиол® («Пьер Фабр Медикамент», Франция) — единственный пероральный β-адреноблокатор, одобренный для терапии пролиферирующей ИГ у детей первого года жизни.

В 2015 г. L. Xiaohan et al. была опубликована масштабная работа: «Эффективность и безопасность перорального пропранолола в сравнении с другими методами лечения ИГ: метаанализ». Были изучены результаты 61 исследования с участием 5130 пациентов. В результате лечение ИГ пропранололом в форме раствора для приема внутрь признано более эффективным и безопасным по сравнению с другими методами лечения (КС, лазеротерапией, другими β-адреноблокаторами и хирургическим лечением). Однако, несмотря на все эти открытия, этапы и достижения диагностики, терапия ИГ в России более 10 лет остается нерегламентированной.

Лекарственный препарат Гемангиол® включен в американские и европейские международные рекомендации по лечению ИГ. Его применение показано при ИГ высокого риска по развитию жизнеугрожающих осложнений, функциональных нарушений или изъязвлений, структурных аномалий и развития необратимого косметического дефекта. В качестве первой линии системной терапии ИГ рекомендуется пероральный раствор пропранолола (Гемангиол®) в дозе 2–3 мг/кг/сут. Дозу на прием рассчитывают

с учетом веса ребенка. Рекомендованная начальная доза: 1 мг/кг/сут в 2 приема (утром и вечером по 0,5 мг/кг). Рекомендованная терапевтическая доза: 3 мг/кг/сут в 2 приема (утром и вечером по 1,5 мг/кг). Интервал между двумя приемами должен составлять не менее 9 ч. Схема титрования дозы: по 1 мг/кг/сут в течение 1-й недели, по 2 мг/кг/сут в течение 2-й недели, с 3-й недели — по 3 мг/кг/сут [5]. Лечение демонстрирует впечатляющее время ответа на терапию. Более чем у 90 % детей, получавших пропранолол, через 24 ч после начала лечения отмечается изменение цвета ИГ от интенсивно-красного до пурпурного и смягчение образования. Такие симптомы, как затрудненное дыхание/одышка в случае ИГ дыхательных путей или гемодинамические нарушения, обычно проходят в течение 48 ч. В случае расположения ИГ в области глаз произвольное открытие может наблюдаться через 7 дней [6, 7].

На основании международного и отечественного опыта системного лечения ИГ пероральным раствором пропранолола в 2021 г. впервые профессиональными ассоциациями (Российской ассоциацией детских хирургов, Национальным обществом детских гематологов и онкологов, Всероссийской общественной организацией «Ассоциация детских кардиологов России») подготовлен и направлен на согласование проект клинических рекомендаций «Гемангиома инфантильная» в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Легитимное медикаментозное лечение ИГ зарегистрированным в России лекарственным препаратом Гемангиол® в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями, проводимое под контролем детского кардиолога, позволит соответствовать современному уровню мировых стандартов, принципам доказательной медицины, обеспечит высокую эффективность и безопасность лечения пациента, профессиональную и личную уверенность врача.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ISSVA classification for vascular anomalies. Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision, May, 2018. Available online: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>. Accessed on October 22, 2021.
2. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A., SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
3. Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):174–82. [Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R. Interdisciplinary approach to the treatment of infant hemangioma. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(3):174–82. (In Russ.)].
4. Satterfield K.R., Chamber C.B. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608–18. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.005.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол.
6. Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J., Grenier N., Boralevi F., Mazereeuw-Hautier J., Lipsker D., Dupuis E., Ezzedine K., Vergnes P., Taïeb A., Léauté-Labrèze C. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423–31. doi: 10.1542/peds.2008-3458.
7. Thoumazet F., Leaute-Labreze C., Colin J., Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):370–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300047.