

Н. А. Малькова, И. А. Замятина, О. В. Глинских

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА (АНАПРИЛИНА) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФАНТИЛЬНЫХ ГЕАНГИОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

*Детская городская клиническая больница №9  
г. Екатеринбург*

### Аннотация

Представлен опыт применения амбулаторного способа лечения инфантильной гематомы, внедренного в практику комплексной междисциплинарной терапии детей, в условиях специализированного приема консультативно-диагностической поликлиники ДГКБ №9.

**Ключевые слова:** дети, инфантильная гематома.

Инфантильная гемангиома (ИГ) — это распространенная доброкачественная сосудистая опухоль, возникающая в основном у недоношенных и младенцев преимущественно женского пола, с наиболее частой локализацией на голове и шее. Заболеваемость среди новорожденных и детей до 1 года составляет, по данным разных авторов, от 1,5-3% до 10-12%. Инфантильная гемангиома определяется при рождении или вскоре после него. Особенностью инфантильной гемангиомы является возможность бурного роста в течение первых недель и месяцев жизни с формированием грубого косметического дефекта и нарушением жизненно важных функций [1, 3, 4].

До настоящего времени терапия инфантильной гемангиомы была стандартизирована — это системное и местное лечение. При системном лечении длительно и в высоких дозах использовались глюкокортикоиды (преднизолон или метилпреднизолон). При неэффективности гормональной терапии назначался препарат второго ряда — интерферон, а при его неэффективности — винкристин [1].

Однако при использовании данных препаратов нередко возникают серьезные побочные эффекты: при лечении преднизолоном — катаракта, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, диабет, стеатоз печени; при лечении интерфероном — лихорадка, миалгия, лейкопения, гемолитическая анемия, пульмонит, интерстициальный нефрит; винкристином — запор, боли в нижней челюсти, периферическая нейропатия, миелотоксичность.

Методами местного лечения детских гемангиом являются лазерная хирургия, склерозанты и эмболизирующие вещества, криодеструкция, хирургия или их различные сочетания. Однако и в этих случаях не всегда удается достичь желаемого результата.

В 2008 году была опубликована статья доктора С. Leaute-Labreze из Детского госпиталя г. Бордо (Франция) о результатах наблюдения при использовании неселективного бета-блокатора пропранолола в лечении инфантильной гемангиомы у детей [6]. Результаты заключались в быстром регрессе гемангиомы. Этот метод лечения получил большой резонанс в мире, его стали широко изучать и применять в разных странах мира [4, 5, 6, 7].

С 2008 года опубликовано более 200 статей об эффективности и безопасности В-блокаторов при лечении инфантильных гемангиом, и большинством авторов подтверждена хорошая переносимость пропранолола в небольших дозах (2-3 мг/кг/сутки) и низкий процент побочных эффектов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Таким образом, был сделан вывод о том, что пропранолол обладает уникальной эффективностью при воздействии на гемангиому и был рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения инфантильной гемангиомы [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Пропранолол — неселективный бета-блокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Неселективно блокируя бета-адренорецепторы,

он оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). И на протяжении многих лет пропранолол использовался не только у взрослых, но и у детей с раннего возраста для лечения пороков сердца, кардиомиопатий, аритмий и артериальной гипертензии.

На фоне приема пропранолола могут развиваться брадикардия, артериальная гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бронхоспазм, свистящее дыхание, гипогликемия и электролитные нарушения. Возможны и неспецифичные побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечный дискомфорт [1, 2, 3, 4].

Большинство авторов рекомендуют выделять стационарную и амбулаторную фазы в лечении пропранололом. Подбор дозы — на стационарном этапе, а коррекция по мере нарастания массы тела — на амбулаторном. Но стационарный этап регламентирован сроками, а быстрое повышение дозы пропранолола повышает риск побочных эффектов [1, 2, 4, 6, 7].

Таким образом, учитывая накопленные в мире данные по его применению у детей, высокую эффективность, а также минимальные побочные эффекты в предлагаемых дозах, особенно в сравнении с известной ранее более агрессивной терапией, препарат был разрешен к применению Локальным Этическим комитетом МАУ ДГКБ №9 и Уральским государственным медицинским университетом (УГМУ) на базе консультативно-диагностической поликлиники ДГКБ №9 с 2014 года. Лечение инфантильных гемангиом у детей разного возраста с применением пропранолола проводится под наблюдением детского кардиолога совместно с хирургами, гинекологами, урологами и окулистами на амбулаторном этапе.

Мы имитировали «дневной стационар» на амбулаторном приеме кардиолога, тем самым сократив инструментальные обследования до минимально-оптимального, свели побочные эффекты до минимума за счет медленного повышения дозы препарата — в течение 3-4 недель, а иногда и более длительно, если это необходимо. Имея возможность амбулаторного мониторинга ЭКГ, АД, глюкозы крови, возможность непосред-

ственной связи с кардиологом по телефону и доступность быстрой амбулаторной консультации кардиолога в период подбора дозы препарата, мы пришли к выводу о возможности индивидуально подходить к более углубленному обследованию детей при использовании пропранолола. Отсутствие стационарного этапа в подключении пропранолол-терапии повышает доступность и эффективность лечения детей с гемангиомами.

Отбор пациентов для данной терапии происходит врачами по преимущественной локализации гемангиом, затем детям проводится электрокардиография с функциональными пробами, эхокардиография, биохимия крови (АСТ, АЛТ, глюкоза, креатинин, мочевины), общий анализ крови и консультация кардиолога, для исключения противопоказаний к применению пропранолола.

При отсутствии противопоказаний у ребенка для применения бета-блокаторов родителям предлагается оформить письменное информированное согласие на данный вид лечения, одобренное локальным этическим комитетом УГМУ.

Преимущественно мы используем пропранолол с коммерческим названием «Анаприлин» в таблетках по 10 мг и (реже) по 40 мг. Начинаем с дозы 0,2-0,5 мг/кг в сутки в 2-3 приема, при этом рекомендованные интервалы между приемом препарата — 8-10-12 часов, но не менее 6 часов. При достижении максимальной дозы — 2,0 мг/кг/сутки — рекомендуем прием Анаприлина через 8 часов (в 3 приема равномерно в течение суток), так как считаем, что двукратный прием препарата (в более высокой дозе за один прием) будет провоцировать нежелательные побочные эффекты. Для профилактики гипогликемии принимать Анаприлин рекомендуем непосредственно перед, во время или сразу после еды, исключая прием препарата натощак. И не применяем данное лечение у детей до 2-х месяцев (группа риска по гипогликемии).

Родители полностью информируются о механизмах действия препарата, его эффектах, каким образом наблюдать за ребенком и на что обращать внимание, как подсчитывать частоту сердечных сокращений у ребенка (контролируем во время сна). Начинаем лечение всегда в будние дни, в утреннее время, чтобы при необходимости была возможность

приехать на осмотр и/или созвониться и проконсультироваться по текущим вопросам с кардиологом. Контрольный осмотр кардиолога проводится каждые 3-5-7 дней с обязательной съемкой электрокардиограммы с функциональными пробами в день приема, контроль артериального давления (АД) на двух руках и осмотр ребенка, оценка ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое. При необходимости — контроль глюкозы крови. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) проводится по определенным показаниям (выборочно) и только после достижения целевой дозы (мы используем максимальную дозу — 1,5-2 мг/кг/сутки): при наличии брадикардии на электрокардиограмме и/или при осмотре ребенка и выявлении снижения средней ЧСС более чем на 20-25% от возрастной нормы.

Контроль биохимии крови проводится в течение двух недель после достижения эффективной дозы, а затем 1 раз в 2 месяца, контроль электрокардиограммы — 1 раз в 1-2 месяца, эхокардиография — 1 раз в 6-12 месяцев, по показаниям — чаще.

Через 1 месяц от начала приема эффективной дозы Анаприлина проводится контрольное ультразвуковое исследование для оценки динамики кровотока и размеров гемангиомы, а затем — 1 раз в 1-2 месяца с последующим осмотром специалиста по области локализации гемангиомы.

На период хирургического лечения с применением общего наркоза мы пропускаем 1-2 приема Анаприлина с последующим его возобновлением после оперативного лечения в прежней дозе.

Отмена пропранолола проводится постепенно в течение двух недель, с последующим осмотром, контролем АД, биохимии крови, электрокардиограммы.

Оценка степени регресса гемангиом проводится родителями и врачами узкими специалистами — на основании фотографирования и измерения гемангиом, по результатам ультразвукового исследования с оценкой кровотока в зоне гемангиомы (в динамике) и магнитно-резонансной томографии при глубокой локализации гемангиомы (в динамике).

В настоящее время на базе консультативно-диагностической поликлиники ДГКБ №9 Анаприлин получают 80 детей, 60 (71%)

девочек и 24 (29%) мальчика. Возрастная структура детей при инициации терапии следующая: 38 человек (46%) — до 1 года, 20 человек (24%) — от 1 до 3 лет, по 10 человек (12%) — от 3 до 6 лет и от 6 до 12 лет, и 2 человека — старше 15 лет.

До начала пропранолол-терапии, при стартовом обследовании, у 17 детей выявлено наличие функционирующего овального окна (в основном это дети до двух лет) и у 2 детей — функциональной митральной регургитации 1 степени. У 8 детей выявлялась тенденция к брадикардии, не выходящей за пределы нормы (все дети старше трех лет), у 6 детей — тенденция к гипотонии (5 детей до 1 года с АД 90/60 и один ребенок 11 лет с АД 80/60). У всех детей исходно нормальный показатель сократительной способности миокарда левого желудочка и биохимические показатели крови.

Продолжительность терапии: минимальная — 1,5 месяца (при комбинированном лечении гемангиомы щечной области — склерозирование и одновременное назначение Анаприлина), максимальная — 1 год 8 месяцев, средняя — от 6-8 месяцев. У 6 детей Анаприлин отменен в связи с регрессом гемангиомы и окончанием лечения, у двоих — в связи с неэффективностью терапии (в одном случае — это лимфангиома, в другом — «трансформация» гемангиомы в сосудистую мальформацию).

В структуре локализации гемангиом по областям: конечности — 11 (14%) случаев, область туловища (спина, грудь, живот) — 16 (20%) случаев, область промежности и половых органов (клитор, половой член) — 3 (4%) случая, область головы (в том числе лицо) и шеи — 43 (53%) случая, периорбитальная область — 7 (9%) случаев, из них множественные гемангиомы — у 14 (18%) детей.

В процессе подбора эффективной дозы пропранолола отмечалась умеренная брадикардия (снижение ЧСС на 5-10%) уже на дозе 1 мг/кг/сутки — у 7 детей (9%), на дозе 1,5 мг/кг/сутки — у 17 детей (21%), на дозе 2 мг/кг/сутки — у 19 детей (24%). Снижение артериального давления отмечалось в среднем на 5-15 мм рт. ст., максимально — на 20 мм рт. ст. (в единичных случаях и при исходно повышенном артериальном давлении). У детей с исходной гипотонией АД не снижалось, а в дальнейшем даже нормализовалось. Удлинение интервала PQ отмечалось

в небольшом количестве случаев и не вышло за рамки 0,14 мс. Эпизоды вялости регистрировались в единичных случаях, эпизодов гипогликемии мы не зарегистрировали. Диарея отмечалась в двух случаях, в одном случае — кратковременная и без отмены препарата, а в другом — выраженная, послужившая причиной отмены Анаприлина. Нами замечено, что в течение месяца после достижения эффективной дозы Анаприлина гемодинамика обычно стабилизируется, достигая исходного уровня.

Местно при приеме Анаприлина отмечается прекращение роста гемангиомы, уменьшение размеров образования, снижение линейной скорости кровотока в сосудах гемангиомы, уменьшение количества питающих сосудов (по данным ультразвукового исследования). Такие изменения в очаге значительно упрощают использование и склерозирующей терапии, и хирургического лечения в дальнейшем (при комбинированном лечении).

Максимальную дозу 2 мг/кг/сутки пропранолол-терапии к настоящему времени получают 26 детей (32%), остальные получают Анаприлин в диапазоне 1,5-1,9 мг/кг/сутки при наличии критериев клинической и инструментальной эффективности, при наблюдении за гемангиомой в динамике. Корректировка дозы Анаприлина проводится с ростом массы тела ребенка или при снижении чувствительности гемангиомы к нему до максимальной — 2 мг/кг/сутки. Более высокие дозы мы не использовали. При недостаточном эффекте от пропранолол-терапии прибегаем к склерозирующей терапии или хирургическому лечению

на фоне приема пропранолола, с последующей отменой препарата не ранее чем через 1 месяц после инвазивного лечения.

Причиной отмены Анаприлина послужили: в одном случае (ребенок до 1 года) — диарея и беспокойство (без брадикардии и удлинения интервала PQ), в трех случаях — транзиторное изолированное повышение АСТ, с последующим возобновлением лечения Анаприлином после нормализации данного показателя; и в двух случаях — отсутствие эффекта от лечения: 1 случай — это гемангиолимфома подчелюстной области и второй случай — это врожденная артерио-венозная мальформация в области нижней губы, дна полости рта, с распространением на шею.

В настоящее время полностью закончили лечение 9 человек (регресс гемангиомы).

#### Выводы.

Пропранолол-терапия приводит к повышению эффективности лечения сосудистых образований: дешевизна препарата, простота исполнения, малая инвазивность, сокращение сроков лечения, необходимых для регресса гемангиомы, отсутствие необходимости лечения в условиях круглосуточного стационара, снижение к минимуму количества побочных эффектов.

Данный амбулаторный способ лечения разработан и внедрен в практику комплексной междисциплинарной терапии детей с сосудистыми образованиями в условиях специализированного приема консультативно-диагностической поликлиники ДГКБ №9.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, М.Г. Рехвиашвили, И.А. Михалев, Л.Н. Москвитина, Д.Л. Шопорев. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11, №4. — С. 46-50.
2. Н.П. Котлукова, В.В. Рогинский, М.Ю. Тимофеева и соавт. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, №6.
3. Л.М. Миролубов, А.Р. Нурмеева, И.Н. Нурмеев, Д.В. Осипов, Д.Р. Сабирова. Медикаментозное лечение гемангиом у детей// Практическая медицина. — 2013. — №6 (75). — С. 127-129.
4. Ю.А. Поляев, С.С. Постников, А.А. Мильников, Р.В. Гарбузов, А.Г. Нарбутов. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола // Практическая медицина. — 8 (64) декабрь 2012. — Т. 1, №8 (64).
5. В.В. Рогинский, Э.А. Репина, Н.П. Котлукова и соавт. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и результаты собственных исследований // Стоматология. Специальный выпуск. — 2012. — С. 17-41.
6. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. New England Journal of Medicine. 2008; 358 (24): 2649-2651.
7. Sans V., de la Roque E. D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: Follow-up report. Pediatrics. 2009; 124 (3): 423-431.

С. А. Мельникова, Л. Г. Основин, П. Л. Основин, С. Г. Сысоев

## НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОСПАДИИ

*Детская городская клиническая больница №9  
г. Екатеринбург*

### Аннотация

Оперативные вмешательства по поводу различных форм гипоспадии выполнены за 5 лет 163 мальчикам в основном в возрасте от 1 года до 7 лет. Анализ непосредственных и отдаленных результатов показал высокую эффективность применяемых способов хирургической коррекции сложного порока полового члена у детей.

**Ключевые слова:** гипоспадия, хирургическая коррекция, дети.

*Гипоспадия* — один из самых частых пороков развития мочеиспускательного канала у мальчиков. Встречается у 1:125-150 новорожденных мальчиков [1, 2]. На сегодняшний день известно более 200 методик оперативного лечения порока. Несмотря на 170-летний опыт хирургии гипоспадии, процент послеоперационных осложнений остается высоким и достигает, по данным разных авторов, до 50% [1, 2, 3, 4].

**Цель работы** — оценить эффективность результатов одноэтапной уретропластики при различных формах гипоспадии у детей.

В нашем отделении мальчики с заболеваниями и пороками развития наружных половых органов составляют до 48,2% в структуре пролеченных больных. За период с 2011 по 2014 год в уроandroлогическом отделении было оперировано 163 мальчика с гипоспадией в возрасте от 1 года 9 мес. до 15 лет. От 1 до 3 лет — 65 (39,9%), 4-7 лет — 73 (44,8%), от 8 до 15 лет — 25 (15,3%) пациентов.

Первичных пациентов было 155 (95,1%), оперированных ранее — 8 (4,9%) детей. С передними формами гипоспадии нами было пролечено 79 (48,5%) мальчиков, со средней (среднестволовая) — 74 (45,4%) ребенка, и с задней формой — 10 (6,1%). У 96 (58,9%) мальчиков выявлена деформация кавернозных тел: локальное искривление — 86 детей, тотальная деформация у 10, максимальное количество детей (43) было в младшей возрастной группе. В возрасте от 4-7 лет грубая тотальная деформация ствола диагностирована в 3 случаях. В старшей возрастной группе варианты деформации были равными (2).

В процессе операции проводилась тщательная мобилизация кожи ствола полового члена до его основания, для исключения кожной торсии и создания мобильного кожного лоскута. При этом было отмечено, что в большинстве случаев причиной искривления и ротации полового члена являлись выраженные рубцовые сращения кожи и фасции Buck' s. После их рассечения и диссекции кожи проксимальнее меатуса удавалось достичь полного выпрямления и удлинения полового члена. Выраженная хорда имелась только у 2 (%) больных с мошоночной формой гипоспадии, она иссекалась полностью. Линия шва неоуретры укрывалась диэпителизированным кожным лоскутом. Для формирования неоуретры используется монофиламентная нить PDS 6/0 и 7/0, но предпочтение отдается последней. В послеоперационном периоде деривация мочи осуществлялась с помощью ПВХ катетера возрастного диаметра, но не менее 8 Fr. Операция завершается наложением давящей, шинирующей глицириновой противоотечной повязкой с использованием эластичного бинта сроком на 7 дней. Уретральные катетеры удаляли на 8-9 сутки. Двухэтапные методики применялись у 10 детей при задней форме гипоспадии с выраженным искривлением полового члена. Использовались такие методики, как Snodgrass, — 121 (74,2%), Mathieu — 12 (7,4%), MAGPI — 3 (1,8%), Duplau в модификации — 27 (16,6%).

Детей после операции осматривали через 1 месяц, обращали внимание на расположение меатуса, степень рубцового процесса на коже ствола полового члена, характеристики струи