

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФАНТИЛЬНЫХ ГЕАНГИОМ С ПОМОЩЬЮ ПРОПРАНОЛОЛА

Проф. Ю. А. ПОЛЯЕВ¹, проф. С. С. ПОСТНИКОВ¹, канд. мед. наук А. А. МЫЛЬНИКОВ¹, канд. мед. наук Р. В. ГАРБУЗОВ¹, А. Г. НАРБУТОВ¹, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития,
² Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва,
Российская Федерация

Рассмотрены современные методы лечения инфантильных гемангиом (ИГ). Описаны молекулярные механизмы действия пропранолола, обосновывающие его использование при данной патологии. Приведены результаты клинических эффектов препарата. Показаны преимущества пропранолола по сравнению с другими лекарственными средствами, применяющимися для лечения ИГ, и возможности оптимизации режима дозирования этого препарата.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, глюкокортикоиды, пропранолол.

Инфантильная гемангиома (ИГ) — это распространенная доброкачественная сосудистая опухоль, возникающая в основном у недоношенных и младенцев женского пола, с локализацией преимущественно на голове и шее. Заболеваемость среди доношенных новорожденных составляет, по данным разных авторов, от 1,1–2,6% до 10–12% [1, 2]. ИГ определяется при рождении либо вскоре после него. Особенностью ИГ является возможность бурного роста в течение первых недель и месяцев жизни с формированием грубого косметического дефекта и нарушением жизненно важных функций [3].

Гемангиомы входят в большую группу сосудистых аномалий. За время изучения этой патологии было разработано множество различных классификаций. Настоящая работа основана на принятой в мировой практике классификации, предложенной Международным обществом исследования сосудистых аномалий (ISSVA) (таблица), согласно которой все сосудистые аномалии следует подразделять на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (пороки развития).

ИГ является самой распространенной сосудистой опухолью. Врожденные гемангиомы (ВГ) подобны ИГ. Их особенность — максимальный внутриутробный рост опухоли, которая часто достигает больших размеров при рождении и может иметь очаги некроза как проявление уже начавшегося спонтанного регресса.

К редко встречающимся сосудистым опухолям следует отнести «tufted» ангиомы и капошиформные гемангиоэндотелиомы, они могут сочетаться с тромбоцитопенией потребления (синдром Казабаха — Мерритта).

Сосудистые мальформации обычно при рождении либо не видны, либо маскируются под гемангиомы. Для них не характерен ни спонтанный

Классификация сосудистых аномалий по ISSVA

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

регресс, ни бурный рост. Увеличение объема поражения возможно в периоды физиологического вытягивания.

В своем развитии ИГ проходит четыре фазы. Первая фаза (быстрой пролиферации) характеризуется быстрым ростом, затем рост опухоли замедляется и наступает фаза медленной пролиферации. В фазу стабилизации опухоль не растет, а в фазу инволюции подвергается обратному развитию.

У большинства пациентов фаза быстрой пролиферации длится от 1 до 4 мес, фаза медленной пролиферации — до 6 мес, до года — фаза стабилизации и после года — фаза инволюции (рис. 1).

В патогенезе ИГ ключевую роль играет патологический рост клеток эндотелия [2]. В процессе эмбриогенеза кровеносные сосуды и клетки крови образуются из мезодермы. Под влиянием специфических активаторов ангиогенеза мезодерма дифференцируется в гемангиобласты и, неравномерно уплотняясь, формирует ангиогенные группы: клетки эндотелия формируются из внешних

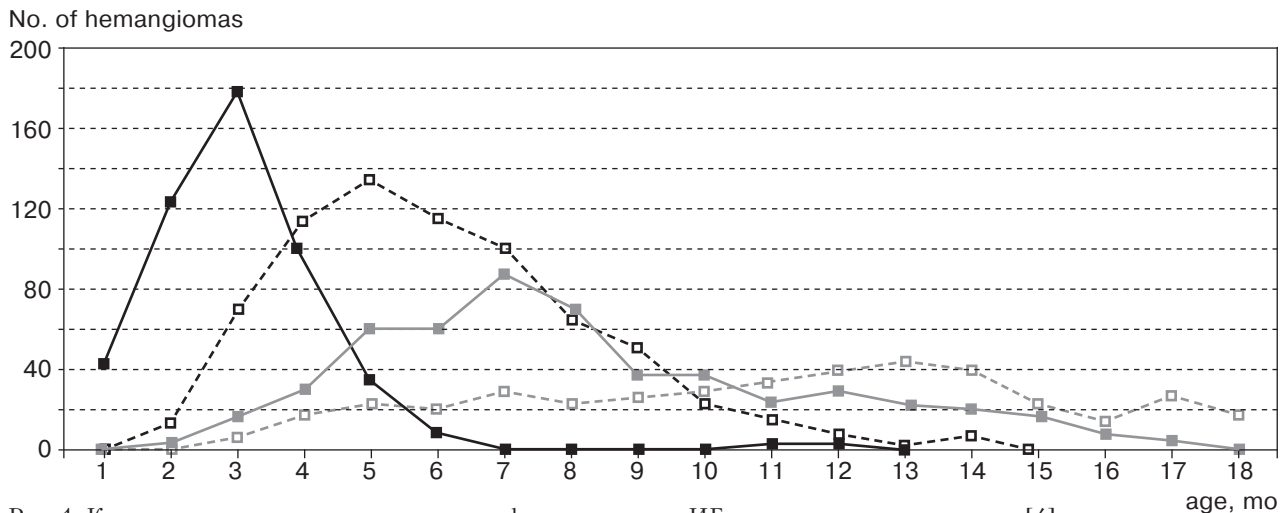


Рис. 1. Количество пациентов с различными фазами течения ИГ в зависимости от возраста [4]:
 —■— Early prolif, - □ - Late prolif, —■— Plateau, - □ - Involuting

клеток ангиогенной группы, а клетки крови — из внутренних (рис. 2).

ИГ происходит из гемангиобластов. Клетки гемангиом экспрессируют маркеры из гемопоэтических, и эндотелиальных клеток. В дальнейшем дифференцированная ангиогенная группа превращается в первичную сосудистую трубку (васкулогенез), а далее происходит рост уже сформированных сосудистых трубок, их объединение в замкнутую сосудистую сеть (ангиогенез). Нормальный ангиогенез полностью заканчивается к рождению и возобновляется только в периоды бурного роста, при некоторых заболеваниях и состояниях (ишемия, травма) в качестве компенсаторной реакции, а также при различных патологических состояниях (например, при опухолях).

Регулирование ангиогенеза — это сложный многофакторный процесс, однако в качестве главных регуляторов можно выделить два фактора: VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов, зависящий от фазы, и FRF — фактор роста фибробластов, который повышается в фазу быстрой пролиферации и снижается, а затем полностью исчезает в фазы стабилизации и инволюции [6].

В 85–90% случаев ИГ подвергаются спонтанной регрессии до наступления школьного возраста [7], при этом в фазе инволюции в клетках опухоли определяются маркеры апоптоза. Механизм начала редукции ИГ не ясен. Известно, что их редукция связана с увеличением числа тучных клеток и пятикратным увеличением числа апоптотических клеток, треть из которых эндотелиальные.

В 10–15% случаев ИГ требуют вмешательства в пролиферативную фазу вследствие жизнеугрожающей локализации (дыхательные пути), местных осложнений (изъязвление и кровотечение), грубого косметического дефекта и психологической травматизации.

До настоящего времени терапия ИГ была достаточно стандартизирована — довольно длительно и в высоких дозах использовались глюкокортико-

иды (преднизолон или метилпреднизолон). При неэффективности гормональной терапии назначался препарат второго ряда — интерферон, а при его неэффективности — винкристин.

Глюкокортикоиды особенно эффективны в фазу ранней пролиферации при высоком уровне VEGF, являющемся главной мишенью для стероидов [8]. Они тормозят рост опухоли и уменьшают ее размеры. Частота стабилизации и неполной ремиссии достигает 30–60% с первыми признаками улучшения только на 2–3-й нед [4]. Преднизолон *per os* обычно назначается в дозе 5 мг/кг в течение 6–9 нед, затем в дозе 2–3 мг/кг еще 4 нед, альтернирующий прием — следующие 6 нед. Стероиды при таком режиме дозирования должны отменяться постепенно во избежание адреналового криза и возобновления роста гемангиомы.

Интерферон альфа-2а или 2b (1×10^6 — 3×10^6 ед/м²) индуцирует раннюю инволюцию больших гемангиом, блокируя миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибробластов за счет снижения продукции коллагена и основного фактора роста фибробластов с первыми признаками регрессии после 2–12 нед лечения [4].

Эффективность винкрестина близка к 100% при режиме дозирования 0,05–1 мг/м² инфузионно 1 раз в неделю с начальными признаками инволюции после 3 нед лечения.

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

Альтернативными методами лечения детских гемангиом являются лазерная хирургия, склерозанты и эмболизирующие вещества, криодеструкция,

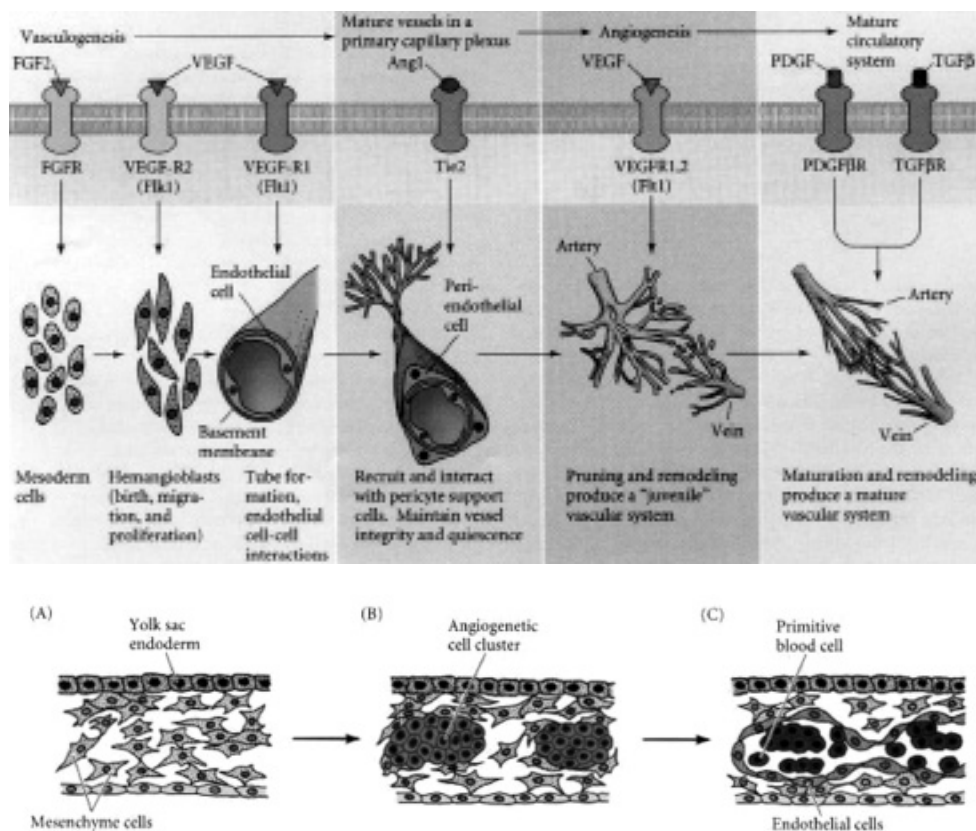


Рис. 2. Схема ангиогенеза [5]

хирургия или их различные сочетания. Однако и в этих случаях не всегда удается достичь желаемого результата.

Поэтому большой интерес вызывали новые сведения о перспективном средстве для фармакотерапии сосудистых гиперплазий — пропранололе, который давно известен в качестве антигипертензивного препарата.

Пропранолол — неселективный β-блокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Неселективно блокируя β-адренорецепторы, он оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда).

На протяжении многих лет пропранолол использовали не только у взрослых для лечения гипертензии, но и у детей при кардиологической патологии для коррекции врожденных пороков сердца и аритмий. В процессе лечения кардиологической патологии у детей сотрудники госпиталя г. Бордо (Франция) во главе с доктором С. Léauté-Labrèze обнаружили, что пропранолол может тормозить рост и вызывать регрессию гемангиом [3]. У ребенка с сочетанной патологией — обструктивной гипертрофической миокардиопатией и с персистирующей носовой гемангиомой на следующий день после начала лечения пропранололом было отмечено, что опухоль стала мягче и темнее.

Доза кортикостероидов, которые применяли для лечения гемангиомы с небольшим успехом, была снижена, но опухоль продолжала уменьшаться. После прекращения лечения кортикостероидами рост гемангиомы не возобновлялся, а поверхность ее стала абсолютно плоской к 14-му мес жизни ребенка.

Второе наблюдение в этом же госпитале было сделано у ребенка с поверхностной детской капиллярной гемангиомой, локализованной в правой части головы, которая не давала открывать правый глаз. Несмотря на лечение кортикостероидами, опухоль продолжала увеличиваться. Помимо этого МРТ выявило наличие внутрищечечных образований, вызывающих сжатие трахеи и пищевода. Сделанное пациенту УЗИ показало увеличение сердечного выброса, в связи с чем было начато лечение пропранололом в дозе 2 мг/кг/сут. Семь дней спустя ребенок был в состоянии открыть правый глаз, а образование возле околоушной железы значительно уменьшилось в размерах. Лечение преднизолоном было прекращено к 4-му мес жизни ребенка, рецидивов роста не возникло. К 9-му мес удовлетворительно открывался правый глаз и не было отмечено серьезных нарушений зрения.

После того как от родителей было получено письменное информированное согласие, пропранолол начали давать еще девятилетним детям с тяжелыми или уродующими детскими капиллярными гемангиомами. У всех пациентов через 24 ч после

начала лечения наблюдались изменение цвета гемангиом с интенсивно красного на фиолетовый и осязательное размягчение поражения. После этого гемангиомы продолжали регрессировать, пока не становились почти плоскими, с остаточной телеангиоэктазией кожи. О системных побочных эффектах не сообщалось.

Сотрудники Детского клинического госпиталя г. Цюрих (Швейцария) провели ретроспективный анализ данных с декабря 2008 г. по декабрь 2009 г. об эффективности пропранолола в качестве препарата первой линии для лечения сосудистых гиперплазий, а также о его влиянии на гемодинамику [9]. Оценка проводилась в однородной группе детей с пролиферирующими проблемными гемангиомами на фоне лечения пропранололом (2 мг/кг/сут). Проблемные гемангиомы были определены как гемангиомы, неизбежно влекущие функциональные или косметические дефекты при отсутствии лечения. В исследование были включены пациенты не старше 9 мес, прошедшие полное 2-дневное внутрибольничное обследование, при условии отсутствия предшествующей кортикостероидной терапии. Родители пациентов должны были дать согласие на использование лекарственного средства по непрямому назначению. Помимо лечения пропранололом, альтернативной или адъювантной терапии не осуществлялось (двум младенцам ранее безуспешно проводилась лазерная терапия — их опухоли продолжали увеличиваться в размере).

Результат оценивался по фотографиям с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS), по данным УЗИ и, при необходимости, офтальмологического осмотра. Восприимчивость к терапии и гемодинамические показатели регистрировали с момента начала терапии в течение длительного периода в фиксированные моменты времени. В исследование были включены двадцать пять детей (средний возраст 3,6 (1,5–9,1) мес). Среднее время наблюдения составило 14 (9–20) мес и 14 пациентов завершили курс лечения в среднем возрасте 14,3 (11,4–22,1) мес при средней продолжительности лечения 10,5 (7,5–16) мес. У всех пациентов после 7 мес наблюдалось значительное снижение интенсивности окраски гемангиомы (до — 9 по VAS) и значительное уменьшение гиперплазий в размере (до — 10 по VAS). Толщина поражений, выявляемых УЗИ, в начале лечения и через 1 мес составила в среднем 14 (7–28) мм и 10 (5–23) мм соответственно. У детей с поражениями периокулярных участков астигматизм и амблиопия устранились в течение 8 нед. Общая переносимость препарата была хорошей, не было отмечено гемодинамических изменений. В целом неблагоприятные явления во время лечения пропранололом очень незначительны по сравнению с серьезными побочными эффектами кортикостероидов и интерферона- α (развитие спастической диплегии с вероятностью до 25%). Не было выявлено существенных различий в восприимчивости между глубокими и поверхностными

гемангиомами, но создано некоторое впечатление, что поверхностные гемангиомы оставляют после себя телеангиоэктазические изменения кожи, в то время как глубокие гемангиомы с большей вероятностью исчезают полностью.

У двух из 14 пациентов, прошедших курс лечения, через 8 нед после прекращения терапии были зафиксированы небольшой повторный рост и потемнение гиперплазий. Этим пациентам было повторно назначено лечение пропранололом 11 и 8,5 мес соответственно с успешным результатом. Рецидивы, по-видимому, происходили примерно в 20–40% случаев. Примечательно, что повторный рост гемангиом после остановки терапии наблюдался также у детей старше 12–14 мес, т. е. в то время, когда фаза пролиферации гиперплазий, как полагают, уже завершена. Этот неожиданный феномен может указывать на то, что пропранолол задерживает естественный рост гемангиом. Признаки, свидетельствующие о возможности возобновления роста после прекращения лечения, пока не известны. Однако рецидивы гемангиом обычно протекают легко, и пациенты хорошо реагируют на повторную терапию.

Строгими критериями отбора отличались исследования швейцарских врачей [10, 11], в которых описаны группы пациентов разного возраста, имевших различные стадии и течения гемангиом и получавших альтернативную терапию наряду с пропранололом. Были подтверждены отличный эффект и хорошая переносимость пропранолола и предложено использовать его в качестве препарата первой линии для лечения детских гемангиом.

J. Goswami и соавт. [12] сообщили о применении пропранолола (2 мг/кг/день, разделенные на 3 дозы) у 12 детей (9 девочек) со средним возрастом 4,5 мес в течение 1–9 нед (в среднем — 4 нед), которых предварительно лечили кортикостероидами в качестве терапии первой линии. Побочных эффектов при лечении пропранололом не было, за исключением транзиторной брадикардии у одного пациента, которая исчезала самостоятельно. Авторы считают, что пропранолол может быть предпочтительным вариантом для лечения ИГ в качестве препарата первой линии.

Аналогичные результаты были получены Y. B. Jin и соавт. [13] в проспективном исследовании применения пропранолола в качестве препарата первой линии для лечения ИГ у 78 детей со средним возрастом 3,7 мес (1,1–9,2 мес). Терапия длилась в среднем 7,6 мес (2,1–18,3 мес). Через неделю лечения регрессия гемангиомы наблюдалась в 88,5% случаев, а через 1 мес — в 98,7%. До лечения изъязвление гемангиом встречалось у 14 пациентов, оно проходило после 2 мес лечения пропранололом. Слабые побочные эффекты пропранолола были в 15,4% случаев, повторный рост гемангиом после прекращения лечения — в 35,9%.

A. Zvulunov и соавт. [14] сообщили о результатах лечения пропранололом (2,1 мг/кг/день, диапазон от 1,5 до 3 мг/кг/день, в течение 1–8 мес,

в среднем 3,6 мес) 42 больных детей (возраст от 7 до 12 мес) с гемангиомами, находящимися в постпролиферативной фазе. Показатель визуальной шкалы гемангиом в результате лечения снизился с 6,8 до 2,6 ($p < 0,001$). До лечения величина этого показателя уменьшалась за месяц на 0,4%, а при лечении пропранололом — на 0,9% ($p < 0,001$). Побочные эффекты были незначительными и наблюдались у 4 пациентов: у 2 были преходящие нарушения сна, у 1 — преходящая одышка и у 1 — сонливость. Ни в одном случае не было необходимости прерывать лечение пропранололом. На основании этих результатов авторы делают обоснованный вывод о том, что пропранолол обладает уникальной эффективностью при лечении гемангиом и может быть рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения ИГ не только в пролиферативной, но и в постпролиферативной фазе.

Таким образом, согласно литературным данным, результаты применения пропранолола при ИГ на протяжении 3 лет говорят об очевидных преимуществах этого препарата перед ранее применявшимися преднизолоном, интерфероном, винкристином:

- приостановка не только роста, но и сокращение размеров опухоли со 100%-ным результатом;
- первые признаки улучшения (изменение цвета и плотности опухоли) уже в первые сутки лечения;
- значительное сокращение сроков естественного течения ИГ;

- возможность отмены глюкокортикоидов;

- меньшая длительность лечения;

- редкие и поддающиеся повторному лечению рецидивы;

- меньшее количество и легкость побочных эффектов;

- дешевизна препарата;

- многонаправленный механизм действия.

Рассмотрим подробнее механизм действия пропранолола. Пропранолол вызывает сужение сосудов гемангиомы. Как известно, он регулируется различными эндогенными факторами, среди которых ключевую роль играет медиатор вегетативной нервной системы адреналин, способный вызывать сужение сосудов, активируя α_1 -адренорецепторы, или расширение сосудов, активируя β_2 -адренорецепторы. В зависимости от парциального давления кислорода и двуокиси углерода тонус сосудов повышается или понижается соответствующим образом. Кроме того, этот тонус регулируется и другими медиаторами, которые либо сужают сосуды (эндотелин-1, ангиотензин II, вазопрессин), либо их расширяют (простациклин, оксид азота, дофамин).

Сосудорасширяющий эффект адреналина, обусловленный активацией β_2 -адренорецепторов, опосредован каскадом передачи биохимического сигнала. Активированные адреналином β_2 -рецепторы взаимодействуют с Gs-белком в эндотелиальных клетках. Этот тримерный ГТФ-связывающий

белок при взаимодействии с рецептором распадается на α -субъединицу, которая при обмене ГДФ на ГТФ активируется, и β - γ -субъединицу (она может обладать собственной активностью). α -субъединица взаимодействует с мембранным ферментом аденилатциклазой. Аденилатциклаза катализирует превращение АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который выполняет роль вторичного посредника и активирует протеинкиназу А (цАМФ-зависимую А-киназу). Затем активированные каталитические субъединицы А-киназы фосфорилируют различные белки, которые являются ее субстратами. При этом происходит перенос фосфатной группы от АТФ на специфический аминокислотный остаток (серин или треонин). В эндотелиальных клетках активированная А-киназа стимулирует NO-синтазу, что приводит к увеличению образования и высвобождения NO. В свою очередь NO диффундирует в гладкомышечные клетки, где активирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний активирует протеинкиназу G, которая индуцирует релаксацию сосудов путем фосфорилирования миозина.

Пропранолол ингибирует сосудорасширяющее действие адреналина, блокируя β_2 -адренорецепторы. В результате сужения сосудов уменьшается ток крови в опухоли, изменяется цвет опухоли и ее напряженность (становится более мягкой) через 1–3 дня после начала лечения.

Рассмотрим молекулярные процессы в инфантильных гемангиомах, на которые может воздействовать пропранолол, представленные на рис. 3.

1. *Вазодилатация.* Контроль сосудистого тонуса. β -адренергический агонист вызывает расширение сосудов посредством высвобождения NO. В противоположность этому β -адренергические антагонисты, такие как пропранолол, вызывают сужение сосудов (посредством ингибирования синтеза и высвобождения NO).

2. *Ангиогенез.* β -адренергические агонисты стимулируют синтез проангиогенных факторов (факторов роста (VEGF и bFGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9)) и активируют проангиогенные каскады (ERK/MAPK), что сопровождается усилением ангиогенеза. Пропранолол уменьшает уровень проангиогенных белков и ингибирует каскад ERK/MAPK, что сопровождается снижением ангиогенеза.

3. *Апоптоз.* β -адренергические агонисты ингибируют апоптоз с помощью src. В противоположность этому β -блокаторы ингибируют апоптоз.

Пропранолол также снижает экспрессию VEGF. В пролиферативной фазе гемангиомы увеличивается образование коллагеназы IV, проангиогенных факторов: фактора роста эндотелиальных сосудов (VEGF) и, в меньшей степени, фактора роста фибробластов. При инволюции гемангиомы их образование снижается. Тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP) экспрессируется

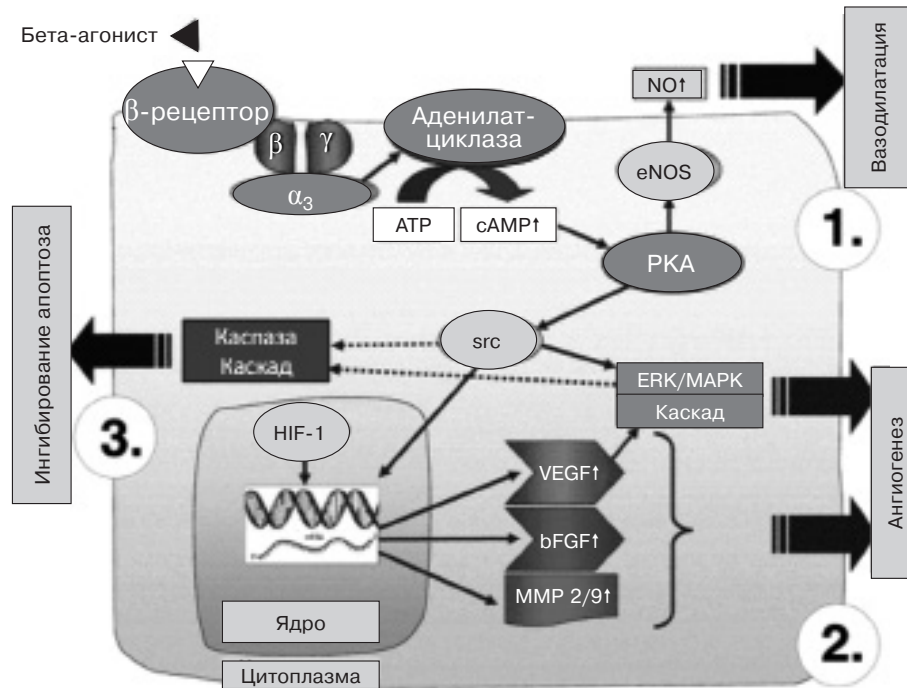


Рис. 3. Молекулярные процессы в инфантильных гемангиомах, на которые может воздействовать пропранолол (представлены патофизиологические изменения в гемангиоме при отсутствии антагонистов β -адренорецепторов) [15]: сплошные стрелки обозначают активацию; пунктирные стрелки – ингибирование; широкие стрелки – фармакодинамические эффекты; \uparrow показывает увеличение; b, c, as – три субъединицы активированного G-белка (гетеротример); АТФ – аденозинтрифосфат; сАМФ – циклический аденозинмонофосфат; PKA – протеинкиназа А (цАМФ-зависимая протеинкиназа); ERK – внеклеточные сигнал-зависимые киназы; MAPK – митогенактивируемые протеинкиназы; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; bFGF – основной фактор роста фибробластов; MMP – матриксная металлопротеиназа; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; HIF-1 – индуцируемый гипоксией фактор 1

только в фазу инволюции гемангиомы. При гипоксии увеличивается экспрессия VEGF вследствие повышения транскрипции фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1a: дефицит кислорода приводит к увеличению внутриклеточной концентрации HIF-1a в активной форме. HIF-1a индуцирует транскрипцию гена VEGF, в результате чего повышается пролиферация близлежащих эндотелиальных клеток и секретируются протеазы (матриксные металлопротеиназы), которые необходимы для реорганизации внеклеточного матрикса, координации дифференциации клеток сосудов (эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток, перититов) и ангиогенеза. Вновь образующиеся сосуды повышают доставку кислорода, что приводит к снижению уровня активной формы HIF-1a и последующей экспрессии VEGF. Следовательно, существуют физиологические механизмы регуляции ангиогенеза при изменении парциального давления кислорода.

Важно отметить, что экспрессия VEGF контролируется не только парциальным давлением кислорода (при участии HIF-1a), но и в результате адренергической стимуляции. Было показано, что адреналин и норадреналин могут индуцировать экспрессию VEGF. Src – это медиатор протеинкиназы А, которая принадлежит к семейству

цитоплазматических тирозинкиназ, участвующих в каскаде передачи сигнала внеклеточных сигнал-зависимых киназ (ERK) / митогенстимулируемых протеинкиназ (MAPK) [16]. ERK и MAPK представляют собой серин/треониновые киназы, фосфорилирующие ядерные факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию многих генов, принимающих участие в контроле пролиферации. VEGF сам по себе обладает проангиогенными эффектами, по крайней мере, частично обусловленными активацией каскада ERK / MAPK. Таким образом, при стимуляции β_2 -адренорецепторов пролиферация эндотелиальных клеток может активироваться посредством двух различных механизмов: повышения активности сигнального пути ERK/MAPK (вероятно, посредством src, не связанной с клеточным рецептором [16]) и индукции высвобождения VEGF, который сам может активировать каскад ERK / MAPK. Поэтому β -блокаторы, такие как пропранолол, снижая экспрессию VEGF, ингибируют ангиогенез. Принимая во внимание, что нарушение пролиферации эндотелиальных клеток имеет ключевое значение в патогенезе гемангиомы, способностью β -блокаторов подавлять активность VEGF можно объяснить выраженное действие на пролиферацию гемангиом. Интересно отметить, что сходный эффект был выявлен и для

кортикостероидов которые до сих пор применяются для лечения гемангиом.

Другой особенностью β -блокаторов является их действие на активность матриксных металлопротеиназ (ММП), относящихся к растворимым и мембраносвязанным протеиназам, катализирующим деградацию и трансформацию внеклеточных матриксных белков. Они играют ключевую роль в физиологических и патофизиологических процессах, таких как пролиферация клеток, их миграция и адгезия, эмбриогенез, заживление ран, а также процессы ангиогенеза, вовлеченные в рост опухоли и метастазирование [17]. В физиологических условиях активность ММП регулируется на различных уровнях: транскрипции, активации неактивных предшественников (цимогенов), взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса и ингибировании эндогенными ингибиторами, такими как TIMP [18].

У детей с гемангиомами, находящимися в пролиферативной фазе, выявлены повышенные уровни изоферментов ММП-2 и ММП-9 в крови и образцах ткани [19]. ММП-9 принимает участие в миграции эндотелиальных клеток и тубулогенезе (начальной стадии ангиогенеза). Было показано, что ингибирование ММП-9 замедляет ангиогенез эндотелиальных клеток микрососудов человека.

Существуют доказательства, что экспрессия ММП-9 и ММП-2 регулируется β -адренорецепторами [20]. Увеличение экспрессии ММП-2 и ММП-9, вызываемое агонистами (адреналином и норадреналином), ингибируется пропранололом. Снижение пропранололом экспрессии ММП-9 приводит к ингибированию тубулогенеза эндотелиальных клеток, что представляет собой механизм антиангиогенного эффекта пропранолола.

Процессы апоптоза регулируются рядом капсас, прокапсас и белками семейства В-клеток лимфомы 2 (bcl-2). В пролиферативную фазу в гемангиомах наблюдается низкий уровень апоптоза. Однако в фазу инволюции частота апоптоза увеличивается в 5 раз, а экспрессия белка bcl-2, ингибирующего апоптоз, снижается параллельно [21]. Блокада β -адренорецепторов пропранололом может индуцировать апоптоз в различных клетках: в эндотелиальных или клетках рака поджелудочной железы. Интересно, что β_1 — селективный блокатор метопролол имеет значительно менее выраженный апоптотический эффект, а β_2 — селективный блокатор бутоксамин сильнее индуцирует апоптоз по сравнению с пропранололом. Следовательно, индукция апоптоза может быть еще одним возможным механизмом лечебного действия пропранолола в отношении детских гемангиом.

При всех достоинствах пропранолола, он, как и всякое лекарственное средство, не лишен недостатков — побочных эффектов. Это хорошо известные брадикардия, гипотензия, AV-блокада, бронхоспазм (обычно у детей-атопиков), синдром Рейно, редко — кожно-аллергические реакции.

Если подобные нарушения присутствуют изначально, то это является противопоказанием к назначению пропранолола. Отсюда тщательность отбора больных перед стартом терапии данным препаратом. Использование β -блокаторов следует избегать в течение первой недели жизни, когда новорожденные постепенно достигают оптимального уровня потребления молока и шансы развития спонтанной гипогликемии высоки. Большинство младенцев с гемангиомами, получающих лечение, старше и имеют достаточный уровень питания.

Пропранолол применяется у маленьких детей по различным показаниям (гипертензия, врожденные пороки сердца, суправентрикулярная тахикардия, синдром удлиненного интервала QT, тиреотоксикоз) в дозе до 8 мг/кг/день [22]. При лечении пропранололом гемангиом наблюдались такие осложнения, как гипотензия, синусовая брадикардия и гипогликемия, которые не имели серьезного клинического значения, но указывали на необходимость тщательного наблюдения и мониторинга всех младенцев с гемангиомами при лечении пропранололом. Возможные побочные эффекты пропранолола имеют гораздо меньшее клиническое значение по сравнению с серьезным побочным действием (спастическая диплегия) ранее применявшихся антиангиогенных препаратов, таких как интерферон- α [23]. Также хорошо известны нежелательные эффекты, присущие кортикостероидной терапии.

Предлагаемая схема дозирования пропранолола — 2–3 мг/кг в 2–3 приема — не учитывает индивидуальные особенности пациентов. Степень биотрансформации пропранолола существенно различается у разных больных, в связи с чем при назначении одной и той же дозы препарата можно получить концентрации, отличающиеся друг от друга в 10–20 раз. Связано это с тем, что пропранолол метаболизируется при участии изофермента цитохрома В-450 CYP2D6, у которого существует генетический полиморфизм. Вся популяция делится на медленных, быстрых и нормальных метаболизаторов. Результатом мутации гена CYP2D6 может быть отсутствие синтеза этого фермента, синтез дефектного белка, не обладающего активностью или со сниженной активностью. Распространенность медленных метаболизаторов среди различных этнических групп сильно колеблется. При этом известно, что в европейской популяции, в том числе среди русских, их насчитывается 5–10% [24, 25].

Клиническое значение медленного метаболизма — в усилении эффекта назначаемого в обычных терапевтических дозах пропранолола и гораздо более частом и раннем (вследствие снижения клиренса) развитии побочных эффектов, таких как гипотензия, брадикардия, AV-блокада и бронхоспазм.

Быстрые метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями мутантного аллеля, представляющего собой удвоение (дупликацию) гена CYP2D6.

У таких больных следует ожидать снижения терапевтического эффекта из-за ускоренной биотрансформации и элиминации препарата, поэтому им пропранолол должен назначаться в повышенной дозе 3 мг/кг или более часто — 4 раза в день.

Однако даже при нормальном уровне метаболизма пропранолола длительное его применение ведет к уменьшению биотрансформации препарата, что сопровождается увеличением периода его полуэлиминации. Соответственно этому должна сокращаться частота приема препарата или уменьшаться доза до 1/4–1/2 от начальной. Поэтому было бы целесообразным у больных с ИГ перед назначением пропранолола определять исходную активность CYP2D6, что позволит выделить группы лиц с медленным, быстрым и нормальным метаболизмом пропранолола для выбора соответствующего данному больному режима дозирования с целью оптимизации дозы пропранолола и его терапевтического эффекта. В то же время при невозможности определения изоферментов цитохрома P450 можно начинать лечение пропранололом со стартовой дозы 1 мг/кг с частотой приема 2 раза в день, и при отсутствии выраженного изменения частоты сокращений сердца, артериального давления или каких-либо других побочных эффектов повышать ее до рекомендуемого уровня 2 мг/кг 3 раза в день.

Учитывая вышеизложенное, авторы предлагают следующую тактику наблюдения за больными, которым назначен пропранолол.

В первые 6 ч после назначения пропранолола контролируется артериальное давление и пульс каждый час. При отсутствии побочных эффектов ребенок отпускается на домашнее лечение и затем осматривается через 10 дн, после этого 1 раз в месяц — для оценки переносимости препарата. При этом измеряется артериальное давление и пульс, вес (для коррекции дозы). По возможности на 60-й день лечения проводится ультразвуковое измерение опухоли. В каждый визит опухоль фотографируется. Для измерения опухоли может также использоваться обычная сантиметровая лента.

В РДКБ (Москва) были проведены клинические исследования применения пропранолола для лечения ИГ.

Цель исследования — определить показания, отработать схемы лечения, мониторинг медикаментозной терапии и критерии эффективности при лечении блокаторами ангиогенеза ИГ.

Были отобраны больные с ИГ в стадии пролиферации (45 пациентов от 2 мес до 1,5 лет). В исследование не вошли больные с противопоказаниями к назначению β -блокаторов.

Всем больным, включенным в исследование, назначался пропранолол на срок 6 мес. Стартовая доза 1 мг/кг/сут. При невыраженном регрессе опухоли производилось увеличение дозы до 3 мг/кг/сут либо назначался дополнительно преднизолон, а у пациентов старше 1 года производилась эндоваскулярная окклюзия.

Перед началом лечения проводилось подробное описание локального статуса и фотографирование. После назначения терапии в течение 7 дн локальный статус оценивался ежедневно, далее — 1 раз в месяц.

Для определения безопасности терапии больным до назначения лечения проводилась электрокардиография с оценкой частоты сердечных сокращений и атрио-вентрикулярной проводимости. В течение первых 7 дн частота сердечных сокращений измерялась ежедневно, а на седьмой день проводилась электрокардиография (далее — ежемесячно). У больных старше 10 лет осуществляли также мониторинг артериального давления и оценку функции внешнего дыхания.

При развитии брадикардии, атрио-вентрикулярных блокад II–III степеней, артериальной гипотонии и явлений бронхообструкции терапия прекращалась.

Результаты оценивались по прекращению роста и уменьшению размеров гемангиомы, по уменьшению ее плотности и яркости окраски, а также по заживлению трофических расстройств на поверхности опухоли и отсутствию отрицательной клинической динамики.

Шестимесячное лечение закончено у 10 больных, у 6 больных лечение прекращено в связи с побочными эффектами, у 29 — лечение продолжается. У всех закончивших лечение наблюдался полный регресс гемангиомы, но троим потребовалось повышение дозы пропранолола, а одному была проведена эндоваскулярная окклюзия. У продолжающих лечение гемангиомы находятся на разных стадиях регрессии, однако скорость регрессии различается. У 11 пациентов она недостаточна, что потребовало корректировки лечения: повышения дозы пропранолола (10 пациентов), добавления других методов лечения, в том числе назначения кортикостероидов (3 пациента) и проведения эндоваскулярной окклюзии (5 пациентов).

В результате проведенных нами исследований можно сделать выводы, что пропранолол эффективен и достаточно безопасен при лечении ИГ и может применяться в качестве препарата первого ряда. Выраженный терапевтический эффект пропранолола в отношении роста гемангиом может быть обусловлен тремя молекулярными механизмами: сужением сосудов, ингибированием ангиогенеза и индукцией апоптоза. Все они могут быть задействованными во всех стадиях лечения: ранней (изменение цвета поверхности гемангиом), промежуточной (прекращение роста гемангиомы) и поздней (регрессия опухоли). Апоптоз не всегда приводит к полному регрессу гемангиомы и после прекращения лечения пропранололом ее рост может возобновиться. Лечение должно длиться до завершения пролиферативной фазы гемангиомы. Для выработки протокола оптимального дозирования каждого больного нужны дальнейшие исследования.

Литература

1. *Буторина А. В.* Выбор метода лечения гемангиом у детей: дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998.— 501 с.
2. *Boscolo E, Bischoff J.* Vasculogenesis in Infantile Hemangioma // *Angiogenesis.*— 2009.— Vol. 12 (2).— P. 197–207.
3. Propranolol for severe hemangiomas of infancy / C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hubiche et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358 (24).— P. 2649–2651.
4. Growth characteristics of infantile haemangiomas: implications for management / L. C. Chang, A. M. Haggstrom, B. A. Drolet et al. // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 122, № 2.— P. 360–367.
5. *Gilbert S. F.* *Developmental Biology.*— 6th ed.— Sunderland: Sinauer Associates, Inc., 2000.— 711 p.
6. *Hickey M. M., Simon M. C.* Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors // *Curr. Top. Dev. Biol.*— 2006.— Vol. 76.— P. 217–257.
7. *Oak S. N., Viswanath K.* Management of hemangioma in children // *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.*— 2006.— Vol. 18 (72).— P. 1–4.
8. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile haemangioma derived stem cells / S. Greenberger, E. Boscolo, I. Adini et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2010.— Vol. 362 (11).— P. 1005–1013.
9. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas / C. Schiestl, K. Neuhaus, S. Zoller et al. // *Eur. J. Pediatr.*— 2011.— Vol. 170 (4).— P. 493–501.
10. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center / L. M. Buckmiller, P. D. Munson, U. Dyamenahalli et al. // *Laryngoscope.*— 2010.— Vol. 120.— P. 676–681.
11. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants / F. Manunza, S. Syed, B. Laguda et al. // *Br. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 162.— P. 466–468.
12. *Goswamy J., Rothera M. P., Bruce I. A.* Failure of propranolol in the treatment of childhood haemangiomas of the head and neck // *J. Laryngol. Otol.*— 2011.— Vol. 16.— P. 1–9.
13. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China / Y. B. Jin, X. X. Lin, X. X. Ye et al. // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.*— 2011.— Vol. 27.— P. 170–173.
14. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study / A. Zvulunov, C. McCuaig, I. J. Frieden et al. // *Pediatr. Dermatol.*— 2011.— Vol. 28 (2).— P. 94–98.
15. *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. 269–274.
16. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines / S. K. Lutgendorf, S. Cole, E. Costanzo et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2003.— Vol. 9.— P. 4514–4521.
17. Expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in haemangioma / S. Zhong, G. Yang, C. Xia et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*— 2009.— Vol. 29.— P. 614–619.
18. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion / B. Annabi, M. P. Lachambre, K. Plouffe et al. // *Pharmacol. Res.*— 2009.— Vol. 60.— P. 438–445.
19. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces in vitro invasion and angiogenesis in human microvascular endothelial cells / U. Jadhav, S. Chigurupati, S. S. Lakka et al. // *Int. J. Oncol.*— 2004.— Vol. 25.— P. 1407–1414.
20. *Sommers Smith S. K., Smith D. M.* Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*— 2002.— Vol. 38.— P. 298–304.
21. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction / D. Zhang, Q. Ma, S. Shen et al. // *Pancreas.*— 2009.— Vol. 38.— P. 94–100.
22. *Lawley L. P., Siegfried E., Todd J. L.* Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations // *Pediatr. Dermatol.*— 2009.— Vol. 26.— P. 610–614.
23. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha / A. P. Michaud, N. M. Bauman, D. K. Burke et al. // *Laryngoscope.*— 2004.— Vol. 114.— P. 1231–1236.
24. *Мирошниченко И. И., Птицька С. Н.* Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств // *Клин. фармакокинетика.*— 2005.— № 2 (3).— С. 35–39.
25. *Майорова О. А.* Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ // *Качественная клин. практика.*— 2002.— № 4.— С. 2–10.

НОВІ МОЖЛИВОСТІ У ЛІКУВАННІ ІНФАНТИЛЬНИХ ГЕМАНГІОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРОПРАНОЛОЛУ

Ю. О. ПОЛЯЄВ, С. С. ПОСТНІКОВ, А. А. МИЛЬНІКОВ,
Р. В. ГАРБУЗОВ, А. Г. НАРБУТОВ, М. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Розглянуто сучасні методи лікування інфантильних гемангіом (ІГ). Описано молекулярні механізми дії пропранололу, що обґрунтовують його використання при зазначеній патології. Наведено результати його клінічних ефектів препарату. Показано переваги пропранололу порівняно з іншими лікарськими засобами, які застосовуються для лікування ІГ, і можливості оптимізації режиму дозування цього препарату.

Ключові слова: інфантильна гемангіома, глюкокортикоїди, пропранолол.

NEW CAPABILITIES IN TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS USING PROPRANOLOL

Yu. A. POLIAYEV, S. S. POSTNIKOV, A. A. MYLNIKOV,
R. V. GARBUZOV, A. G. NARBUTOV, N. L. SHIMANOVSKY

Modern methods of treatment for infantile hemangiomas (IH) are featured. Molecular mechanisms of Propranolol action promoting its use at this pathology are described. The results of clinical effects of the drug are reported. The advantages of Propranolol are shown when compared with other drugs used in IH treatment as well as capabilities of optimization of the regimen of dosage of this drug are shown.

Key words: infantile hemangioma, glucocorticoids, Propranolol.

Поступила 27.01.2011