

„Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД

Д-р Радка Цокова Масларска

**ХЕМАНГИОМИ В КЪРМАЧЕСКА И РАННА ДЕТСКА
ВЪЗРАСТ – ИНОВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ**

**ПРОЕКТ АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма „Дерматология и венерология”

Научен ръководител

Проф. д-р Здравка Величкова Демерджиева, д.м.н.

София, 2023

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита със заповед № 15-05-25/01.03.23 год.

Дисертационният труд съдържа 156 страници и е онагледен с 32 таблици и 80 фигури. Към него са представени 4 приложения. Библиографската справка съдържа 163 източника, от които 2 на кирилица, 161 на латиница.

Научно жури:

ВЪТРЕШНИ ЧЛЕНОВЕ:

1. Проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н.
2. Доц. д-р Иван Асенов Богданов, д.м.

РЕЗЕРВЕН ВЪТРЕШЕН ЧЛЕН: Доц. д-р Развигор Бориславов Дърленски,
д.м.н

ВЪНШНИ ЧЛЕНОВЕ:

3. Проф. д-р Анна Иванова Кънева - Ненчева, д.м.
4. Проф. д-р Добрин Николов Константинов, д.м.
5. Доц. д-р Боряна Емануилова Аврамова, д.м.

РЕЗЕРВЕН ВЪНШЕН ЧЛЕН: Проф. д-р Христо Иванов Шивачев, д.м.

Публичната защита ще се състои на 26.07.2023г., 13.30 часа, Аулата на “Аджибадем Сити Клиник МБАЛ ТОКУДА”, 9-ти етаж

Материалите по защитата са на разположение в сайта на болницата
Номерацията на таблиците, фигурите и графиките не отговаря на тази в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ	8
ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	8
НАУЧНИ ЗАДАЧИ.....	8
МЕТОДОЛОГИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО	8
СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ	13
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	56
ИЗВОДИ.....	61
ПРЕПОРЪКИ.....	63
ПРИНОСИ.....	65
ПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	67

ВЪВЕДЕНИЕ

Хемангиомът в детската възраст е често срещан доброкачествен тумор, който произлиза от ендотелните клетки. Характеризира се с бърза пролиферация, която се наблюдава през първите месеци от живота на детето, последвано от бавно обратно развитие (инволюция). Процесът на пълното възстановяване на лезията може да отнеме години. Според L. Ни и съавтори и W. Mousa хемангиомите се срещат относително често – при 8-12% от всички новородени и при 22% от недоносените деца, като честотата им е по-голяма сред момичетата (жени:мъже = 3:1) (79;111). Тези кожни изменения са една от честите причини за консултация както от дерматолози, така и от педиатри или неонатолози през първите месеци след раждането.

Най-честите доброкачествени съдови тумори при деца на възраст до 1 година са инфантилните хемангиоми (ИН¹). Характеризират се със специфичен естествен ход на развитие в три фази - бърза пролиферативна фаза, фаза на стабилизация и фаза на бавна спонтанна регресия. ИН обикновено се развиват в първите дни до три седмици след раждането. Докато при повечето от хемангиомите не се налага терапия и регресират спонтанно, при около 10% от ИН настъпват усложнения. Фактори за повишен риск от развитие на усложнения са голям размер, разположение в централната част на лицето, развитие на улцерации и нодуларна форма на хемангиома. Въпреки че са доброкачествени и претърпяват спонтанно обратно развитие, според Zimmermann и съавтори 25-69% от хемангиомите оставят трайни кожни промени: телангиектазии, фиброзно-мастна тъкан, атрофични промени на кожата или цикатрикси.

По-голямата част от хемангиомите на новородените имат малко клинично значение и представляват само естетичен проблем. Според C.Kilcline и J. Frieden при значителен процент от децата обаче

¹ ИН - Хемангиом в кърмаческа и ранна детска възраст, съответстващ на международния термин Infantile hemangioma, обхванат от МКБ D.18 (Хемангиом и лимфангиом с различна локализация)

хемангиомите са асоциирани с усложнения в периода на новороденото и ранното детство и са причини за значителна болестност. Това налага задълбочено познаване на проблема както от лекуващите неонатолози и педиатри, така и от консултиращите дерматолози. Навременната диагностика, пълните лабораторни и образни изследвания и адекватното лечение са от особено значение за предотвратяване на настъпването на усложнения на заболяването.

Подборът на адекватен терапевтичен подход при хемангиомите на новороденото е обект на дългогодишни спорове и продължава и до днес. В световната дерматологична и педиатрична практика няма унифицирана схема за терапевтично поведение по отношение на хемангиомите на новороденото. До 2008 г. като медикаменти на първа линия на терапия са системните кортикостероиди. Те са препоръчвани като терапевтичен подход, независимо от множеството странични явления след приложението им при хемангиоми с висок потенциал за усложнения, както и при такива, които представляват тежък козметичен дефект. Механизмът на действие на стероидите в процеса на обратното развитие на хемангиома не е напълно изяснен. Интралезионално и локално прилаганите стероиди също са популярни методи за лечение на хемангиоми с перiorбитална локализация, асоциирани с 6.5% риск от усложнения на терапията. Друг системно прилаган медикамент е винкрестин, за който е известно, че има много добра ефективност при феномена на Kasabach-Merritt, но приложението му също е особено рисково в периода на новороденото, когато често се налага да бъде започнато лечението. Винкрестинът се смята за медикамент от втора линия на терапия при кортикостероид-резистентни хемангиоми. Системната терапия на хемангиомите може да се осъществи и с алфа-интерферон или циклофосфамид, като и двата медикамента са асоциирани със значителни по тежест странични ефекти.

През последните десетилетия важно място в лечението намира и лазер-терапията. Поради болезнеността ѝ и риска от усложнения при попадане на лазерния лъч в незасегнатата кожа, когато се провежда в ранна детска възраст, тя се прилага в условията на обща анестезия. Този метод има висока себестойност/висока цена / и се провежда само в специализирани центрове. Все още не е загубило напълно значението си и хирургичното лечение на хемангиомите.

Според Н. Löffler и съавтори туморите, които най-често налагат провеждане на активно лечение вместо изчакване на спонтанната инволюция са тези, локализирани в периорбиталната област, централната част на лицето, дихателните пътища, кожните гънки и аногениталната област. Хемангиомите, локализирани в тези зони са с по-висока честота на улцерирание, развитие на органа дисфункция и обезобразяване. Те по-често се асоциират и с други малформации.

През 2008 г. Leaute-Lebreze и състав. публикуват наблюдението си за бързо обратно развитие на хемангиом в хода на системно лечение с propranolol (91). Интересен е фактът, че в конкретния случай медикаментът е приложен при опит за овладяване на страничните ефекти от страна на сърдечно-съдовата система, настъпили при лечение на хемангиом със системни кортикостероиди. Тази първа публикация беше последвана от множество други, които отчитат бързо настъпващ ефект от лечението и относително нисък риск от странични ефекти. С въвеждането на пероралния пропранолол, много от конвенционалните възможности за терапия вече излизат от употреба.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целта дисертационната разработка е ретроспективен анализ на лекуваните с Пропранолол и създаване на примерна стандартна схема на терапия и проследяване , както и въвеждането ѝ в практиката в Р. България.

НАУЧНИ ЗАДАЧИ

За реализация на формулираната цел са конкретизирани следните основни *задачи*:

1. Анализ на фактори за определяне на правилната терапия на съдовите малфармации.
2. Клинична характеристика на пациентите, лекувани с Пропранолол.
3. Анализ на възникналите странични ефекти, необходимост от продължаване на лечението/рецидив с Пропранолол.
4. Разработване на алгоритъм за проследяване на тези пациенти.
5. Анализ и оценка на успеваемостта на лечението с Пропранолол.
6. Формулиране на препоръки и начин на действие при пациенти подлежащи на лечение с Хемнгиол.

МЕТОДОЛОГИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

Описание на клиничното проучване

Изследваната група се състои от пациенти, диагностицирани в Отделение по неонатология, УМБАЛ „Аджибадем сити клиник,болница Токуда“ ЕАД, София , Клиника по дерматология към УМБАЛ „Аджибадем сити клиник,болница Токуда“ ЕАД, София, Клиника по ангиология ,УМБАЛ „Аджибадем сити клиник,болница Токуда“ ЕАД , Детски

хирургичен кабинет, ДКЦ „ Токуда „, Детски офталмологичен кабинет, ДКЦ „ Токуда „ .

За периода май 2018 г. до декември 2021 г. са включени в проучването 276 деца. Възрастта на започване на лечението при наблюдаваните пациенти варира от 2 м. възраст до над 1 г.

Изследвани са :

- ✓ Етиологичните фактори - пренатални и перинатални, като преждевременно раждане, прееклампсия, гестационен диабет, тромбофилия, многоплодна бременност, употреба на антикоагуланти свързани с развитието на хемангиоми в кърмаческа и ранна детска детска възраст в Р. България .
- ✓ Критериите за започване на лечението - сигурна диагноза пролиферативен хемангиом, пролиферативен хемангиом в кърмаческа и ранна детска възраст, изискващ системно лечение - хемангиом застрашаващ живота или функциите, урцериращ хемангиом с болка и/ или липса на отговор при обикновени грижи за раната, хемангиом с риск от постоянни белези или обезобразяване.
- ✓ Корелацията на: гестационната възраст с честотата на хемангиома и броя на хемангиомите, зависимостта между броя на хемангиомите и механизма на раждане.
- ✓ Локализацията, броя и вида на хемангиомите при наблюдаваната група деца.
- ✓ Връзката на възрастта на започване на лечение и продължителността му, както и корелация на възрастта на започване с риск от рецидив и необходимост от продължаване на лечението

- ✓ Оценка на тежестта на хемангиома при първичен преглед и съответната подходяща интервенция.

В процеса на проучването е:

- ✓ Изготвен диагностичен и терапевтичен алгоритъм за поведение при различни типове хемангиоми според размера им, броя и анатомичната им локализация
- ✓ Проведено е проучване на терапевтичния ефект и профила на безопасност на новосъздаден медикамент за системно лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст – пропранолол.
- ✓ Оптимизирана е схемата за приложение на пропранолол по отношение на адекватно дозиране и продължителност на лечението. Установяване на страничните ефекти на пропранолол.

Набирането на подходяща информация е осъществено на базата на дадената подробна информация от родителите относно пренаталния период, раждането, времето на поява на хемангиома, съпътстващите заболявания или симптомите, които могат да имат отношение към планираното лечение.

При клиничен преглед се установяват характера на лезиите и фазата на еволюция спрямо тяхната локализация, дълбочина и брой на хемангиомите. Използвана е и представена от пациента медицинска документация - фотодокументация.

Клиничното проследяване включва:

- ✓ ефективността на проведеното лечение
- ✓ продължителност на лечението
- ✓ поява на улцерации
- ✓ рецидив на хемангиома/ хемангиомите

- ✓ необходимост от продължаване на лечението.

Отчитат се клиничните показатели - СЧ, ДЧ, RR, пулсоксиметрия, преди стартиране на лечението и по време на титриране на дозата.

Проследени са също и параклиничните показатели - кръвна картина, чернодробна, бъбречна функция и кръвна глюкоза преди стартиране на лечението и по време на титриране.

Проведено е проследяване на включените пациенти минимум за период от шест месеца, при деца с рецидив и необходимост от продължаване на лечението за период повече от една година.

Използвани са следните статистически методи

1. Дескриптивна статистика
 - Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD); минимална и максимална стойност.
 - Категорийните променливи са представени чрез абсолютни (N) и относителни (%) честоти.
2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.
3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's Exact Test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
4. Непараметричен тест на Кръскал Уолис (Kruskal Wallis Test) – при сравняване на повече от две независими групи при рангови данни или когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.

5. Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test)
- при сравняване на две зависими групи (повторни измервания)
когато формата на честотното разпределение е различна от
формата на нормалното разпределение.

Приетото ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p<0.05$) .

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВКЛЮЧЕНИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО ПАЦИЕНТИ ЛЕКУВАНИ С БЕТА БЛОКЕР.

За периода май 2018г. - декември 2021 год. в проучването са включени 276 деца, като момчетата са 84, момичетата 192 (табл. 1.).

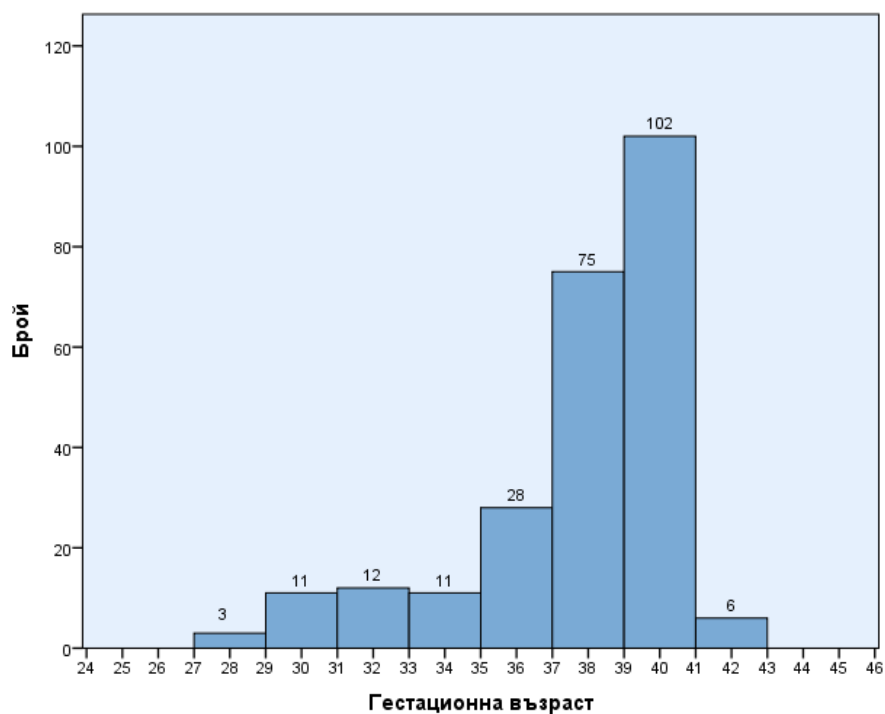
Таблица 1. Разпределение на наблюдаваните деца по пол

Пол	брой	%
Момчета	84	30,4
Момичета	192	69,6
Общо	276	100,0

На таблица 2 е представено разпределението на децата като брой и относителен дял по гестационна седмица, в която са родени.

Таблица 2. Разпределение по г.с. /гестационна седмица/

Гестационна възраст	брой	%
27	3	1,2
29	3	1,2
30	8	3,2
31	9	3,6
32	3	1,2
33	5	2,0
34	6	2,4
35	6	2,4
36	22	8,9
37	19	7,7
38	56	22,6
39	81	32,7
40	21	8,5
41	6	2,4
Общо:	248	100,0



Фигура 1. Разпределението на децата с хемангиом по гестационна възраст

Разпределението на децата с хемангиом по механизъм на раждане е представено на фигура 2. Прави впечатление, че при 68,1% (154 деца) от ражданията със цезарово сечение се наблюдава поява на хемангиом, което е свързано с увеличения брой на раждания с елективно цезарово сечение и по медицински показания при недоносените деца.



Фигура 2. Разпределението на децата с хемангиом по механизъм на раждане

Възрастта на започване на лечението при наблюдаваните пациенти варира от 2 м. възраст до над 1 г. (таблица 3), като при най-голям относителен дял – 44,9% възрастта при започване на лечението е 2-4 м., последван от възраст на започване на лечението – 4-6 м. (26,1%). Тези наши резултати кореспондират с препоръките на „КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКАТА ЕКСПЕРТНА ГРУПА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАНГИОМИ“, където се казва, че лечението трябва да започне при кърмачета на възраст от 5 седмици до 5 месеца.

Таблица 3. Възраст на децата при започване на лечение с Пропранолол

Възраст на започване на лечението	брой	%
до 2 м.	18	6,5
2-4 м.	124	44,9
4-6 м.	72	26,1
6 м. - 1 г.	52	18,8
над 1 г.	10	3,6
Общо	276	100,0

Корелация на гестационната възраст с честотата на хемангиома

Сравнителен анализ на гестационната възраст между групите в зависимост от броя на хемангиомите

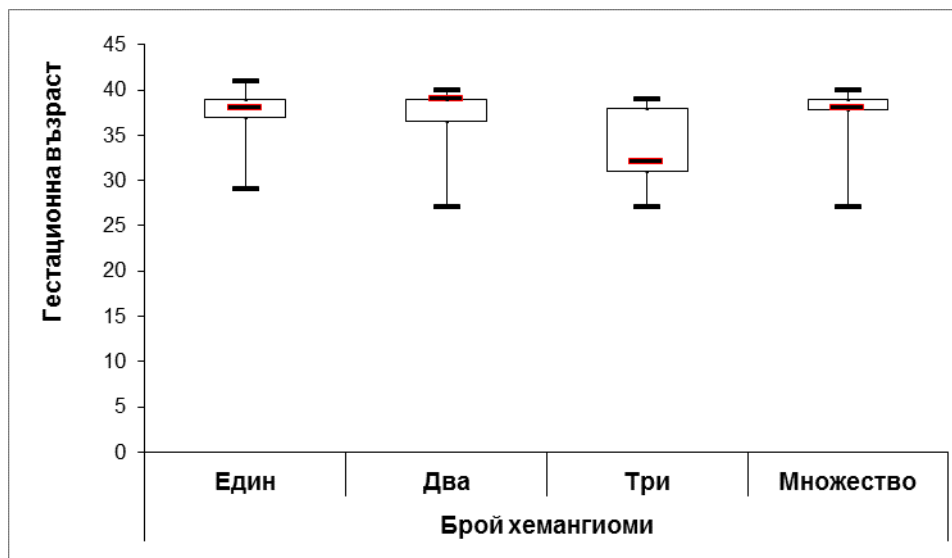
Kruskal Wallis Test

Таблица 4. Сравнителен анализ на гестационната възраст между групите в зависимост от броя на хемангиомите

Брой хемангиом и	N	Гестационна възраст					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
Един	174	37,47	38,00	2,59	29,00	41,00	0,001
Два	37	37,38	39,00	3,11	27,00	40,00	
Три	15	33,20	32,00	3,75	27,00	39,00	
Множество	22	37,73	38,00	2,66	27,00	40,00	

Анализът в Таблица 4 и фигура 3 показва, че е налице статистически значима разлика в средните стойности на гестационната възраст, като най-

ниска е възрастта (33,20 г.с.) в групата пациенти с три хемангиоми (p=0.001).



Фигура 3. Сравнителен анализ на гестационната възраст между групите в зависимост от броя на хемангиомите

На Таблица 5 е представена връзката механизъм на раждане и брой на хемангиомите.

При анализа на причините за различен брой хемангиоми се установява, че множеството хемангиоми се срещат при деца с ниско тегло и паталогия на бременността. Повечето случаи са свързани са новородени от женски пол (средно между 2.3 и 2.9 повече). Допълнителни рискови фактори, които се наблюдават, са семейна обремененост за хемангиоми, акушерска паталогия като прееклампсия и аномалии на плацентата.

Таблица 5. Връзка между брой хемангиоми и механизъм на раждане (Chi-Square Tests)

Брой хемангиоми		Механизъм на раждане		Общо	X ²	df	p
		P.N	S.C				
Един	N	51	105	156	2,96	3	0,404
	%	70,8%	68,2%	69,0%			
Два	N	14	23	37			
	%	19,4%	14,9%	16,4%			
Три	N	2	12	14			
	%	2,8%	7,8%	6,2%			
Множество	N	5	14	19			
	%	6,9%	9,1%	8,4%			
Общо	N	72	154	226			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Потърсихме зависимостта между броя на хемангиомите и механизма на раждане с Chi-Square Tests, при което се установи, че не се наблюдава статистически значима връзка ($p=0.404$).

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ХЕМАНГИОМА

Направихме проучване на локализацията, броя и вида на хемангиомите при наблюдаваната група деца. Най-честата локализация е на лицето в 44,2% от включените в проучването пациенти, последвана от тялото – 22,5% и комбинираната локализация – 22,% 1.

Таблица 6. Разпределение на хемангиома според неговата локализация

Локализация	брой	%
Лице	122	44,2
Тяло	62	22,5
Крайници	31	11,2
Комбинирана	61	22,1
Общо	276	100,0

В 69,9% от включените в проучването деца се наблюдава наличието на един хемангиом, с два хемангиома са -15,8 % от случаите, а с множество хемангиоми – 8,3%. В нашето проучване при децата родени преждевременно, преди 37 г.с., както и деца с ниско тегло под 2500 гр. се установява по- голяма честота на множествените хемангиоми- два и повече, която е статистически значима.

Наличието на повече от пет хемангиома е свързано с повишен риск за засягане на вътрешните органи като черен дроб или гастроинтестинален тракт например. Чернодробните хемангиоми се разделят на фокални (27%), мултифокални (57%) и дифузни (16%).

Таблица 7. Брой на на хемангиомите

Брой хемангиоми	брой	%
Един	193	69,9
Два	44	15,9
Три	16	5,8
Множество	23	8,3
Общо	276	100,0

Видът на хемангиома е представен на Таблица 7. При най-голям относителен дял от наблюдаваните деца (49,3%) хемангиомът е повърхностен, при 29,7 % е дълбок, а при 20,7% - смесен. Видът на хемангиома е от съществено значение за начина на лечение и проследяване на пациента.

Повърхностните хемангиоми, които не засягат лице и жизнено важни органи- очи, нос, устни, с размери под 1,0 см. и без агресивен растеж, могат да се лекуват и с локално приложение на Пропранлол. Случаите на дълбок и смесен хемангиом, както и големите повърхностни хемангиоми изискват приложение на системно лечение с Пропранолол.

Таблица 8. Вид на хемангиома

Вид на хемангиома	N	%
Повърхностен	136	49,3
Сегментен	1	0,4
Дълбок	82	29,7
Смесен	57	20,7
Общо	276	100,0

По литературни данни между 5 и 10% от ИН развиват усложнения, които изискват терапия. В някои проучвания се съобщава дори по-висока честота до 20% (54). Сериозните усложнения при ИН включват улцерации, функционални увреждания и мутилации. Поради тези факти проследихме анализиранията група деца и за наличие на улцерации, риск от белези или обезобразяване, хемангиоми с риск за живота на пациента.

Само при 2,5% от децата се наблюдава наличието на улцерация (табл. 9).

Таблица 9. Наличие на улцерация при наблюдаваните деца

Улцерация	брой	%
Не	269	97,5
Да	7	2,5
Общо	276	100,0

Улцерациите настъпват най-често по време на пролиферативната фаза на растеж и могат да предизвикат кървене и / или инфекция, като болката е най-съществения асоцииран симптом. В проучваната група деца улцерирещ хемангиом с болка и/или липса на отговор при системно лечение откриваме само при 3ма пациента, което е 1,1% от всички.

Таблица 10. Разпределение на улцерирещ хемангиом с болка и/или липса на отговор при системно лечение

Улцерирещ хемангиом с болка и/или липса на отговор при системно лечение	брой	%
Не	273	98,9
Да	3	1,1
Общо	276	100,0

Хемангиом, застрашаващ живота наблюдаваме при 2,9% от анализиранията група. Това са инфантилните хемангиоми, които засягат жизнено важни органи като очи, устни, нос, инфантилен хемангиом на гастроинтестинална система-черен дроб, на дихателната система – хемангиом на ларинкса , както и сегментните хемангиоми с риск от кървене.

Около 12% от всички случаи се изпращат в специализирани центрове за лечение, тъй като показват по-голям риск за усложнения и изискват комплексно лечение. Видът на усложненията зависи от локализацията и големината на хемангиомите както и от възрастта на детето. Обструкция на зрението при хемангиоми в съответната зона се наблюдава в ранната пролиферативна фаза в първите 2-3 месеца от живота.

Хемангиоми в областта на клепача или близо до самото око могат да доведат до астигматизъм, перманентна амблиопия или страбизъм. Други усложнения включват затруднено затваряне на клепача или нараняване на N. opticus. Хемангиоми в областта на трахеята или параглотиса могат да доведат до опасна обструкция на горните дихателни пътища. Големи хемангиоми в областта на врата могат да доведат до torticollis.

В редки случаи дифузните хемангиоми на вътрешните органи като черен дроб могат да доведат до сърдечна недостатъчност поради шънт феномен.

Улцерации, свързани с болка и дискомфорт, са най-често срещаните проблеми при 10 до 25% от пациентите. Най-често се срещат при деца между 4-тия и 8-мия месец от живота. Често се наблюдават около устната, главата и врата както и в ингвиналните гънки. Места, които са изложени на влага и търкане, са особено застрашени. Според статистика от предишни проучвания 50% от хемангиомите, разположени в зоната на памперса, и 30% в зоната на долната устна развиват улцерации.

Таблица 11. Разпределение на животозастрашаващите хемангиоми

Хемангиом, застрашаващ живота	N	%
Не	268	97,1
Да	8	2,9
Общо	276	100,0

Връзката на възрастта на започване на лечение и продължителността му, както и корелация на възрастта на започване с риск от рецидив и необходимост от продължаване на лечението са представени в Таблица 12, а връзката на възрастта на започване на лечението и ефективността му са дадени в Таблица 13. Връзката на възрастта на започване на лечението и риска от рецидиви са показани в Таблица 14. При нито една от изследваните връзки не се наблюдава статистически значима зависимост.

Таблица 12. Fisher's Exact Test

Възраст на започване на лечението		Продължителност на лечението		Общо	p
		4-6 м.	над 6 м.		
до 2 м.	N	15	3	18	0,785
	%	6,5%	6,8%	6,5%	
2-4 м.	N	106	18	124	
	%	45,7%	40,9%	44,9%	
4-6 м.	N	57	15	72	
	%	24,6%	34,1%	26,1%	
6 м. - 1 г.	N	45	7	52	
	%	19,4%	15,9%	18,8%	
над 1 г.	N	9	1	10	
	%	3,9%	2,3%	3,6%	
Общо	N	232	44	276	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 13. Връзка на възрастта на започване на лечението и ефективността му

Възраст на започване на лечението		Ефект на лечението			Общо	p
		Оздравял/а	Необх. от прод. на лечението	Поява на рецидив		
до 2 м.	N	15	3	0	18	0,806
	%	6,5%	9,4%	0,0%	6,5%	
2-4 м.	N	107	10	7	124	
	%	46,3%	31,3%	53,8%	44,9%	
4-6 м.	N	57	11	4	72	
	%	24,7%	34,4%	30,8%	26,1%	
6 м. - 1 г.	N	43	7	2	52	
	%	18,6%	21,9%	15,4%	18,8%	
над 1 г.	N	9	1	0	10	
	%	3,9%	3,1%	0,0%	3,6%	
Общо	N	231	32	13	276	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 14. Връзка на възрастта на започване на лечението и риска от рецидиви

Възраст на започване на лечението		Рецидиви		Общо	p
		Не	Да		
до 2 м.	N	18	0	18	0,950
	%	6,8%	0,0%	6,5%	
2-4 м.	N	117	7	124	
	%	44,5%	53,8%	44,9%	
4-6 м.	N	68	4	72	
	%	25,9%	30,8%	26,1%	
6 м. - 1 г.	N	50	2	52	
	%	19,0%	15,4%	18,8%	
над 1 г.	N	10	0	10	
	%	3,8%	0,0%	3,6%	
Общо	N	263	13	276	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Мониториране на жизнени показатели-СЧ, RR, Tc sat 02.

Обобщените статистически характеристики на мониторираните жизнени показатели за всички изследвани деца са представени на таблица 15.

Таблица 15. Мониториране на жизнени показатели-СЧ, RR, Tc sat 02

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Сърдечна честота - 1	243	130,75	133,00	12,89	90,00	166,00
Сърдечна честота - 2	35	118,89	120,00	12,19	95,00	140,00
Систолно артериално налягане - 1	147	93,09	95,00	9,59	53,00	117,00
Систолно артериално налягане - 2	32	94,78	93,50	8,60	79,00	116,00
Диастолно артериално налягане - 1	147	54,77	55,00	8,76	31,00	81,00
Диастолно артериално налягане - 2	32	60,44	60,00	8,97	44,00	86,00
Дихателна честота - 1	227	43,78	43,00	5,73	30,00	70,00
Дихателна честота - 2	33	35,21	35,00	6,45	20,00	50,00

Сравнителен анализ между данните от двата протокола:/втори протокол е при деца с необходимост от продължаване на лечението или рецидив на заболяването /.

Извършен е сравнителен анализ на мониторираните показатели СЧ, RR, Tc sat 02. В анализа са включени децата с извършени измервания и при двата протокола. Резултатите от анализа са представени на таблица 16.

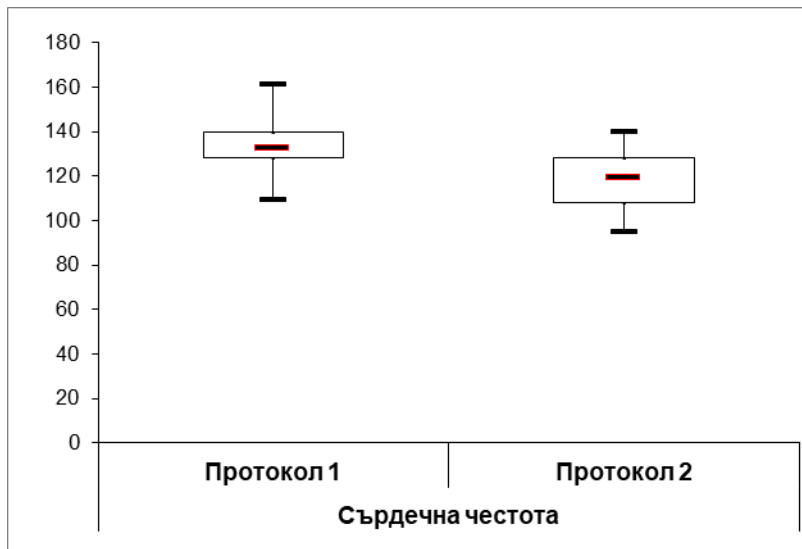
При сърдечната честота се наблюдава статистически значимо намаляване, като медианата при първото измерване е 132,0 и намалява до 119,0 при второто измерване ($p < 0.001$). Подобен е и резултатът при дихателната честота, медианата при първото измерване е 42,0, а при второто е 35,0 статистически значимо по-ниска ($p < 0.001$).

Сравнителния анализ показва още, че систолното и диастолното артериално налягане нарастват при мониторирането и това нарастване е статистически значимо. При систолното артериално налягане нарастването е от 86,0 при първото измерване до 95,0 при второто ($p=0.001$), при диастолното, съответно от 51,0 до 60,0 ($p=0.006$).

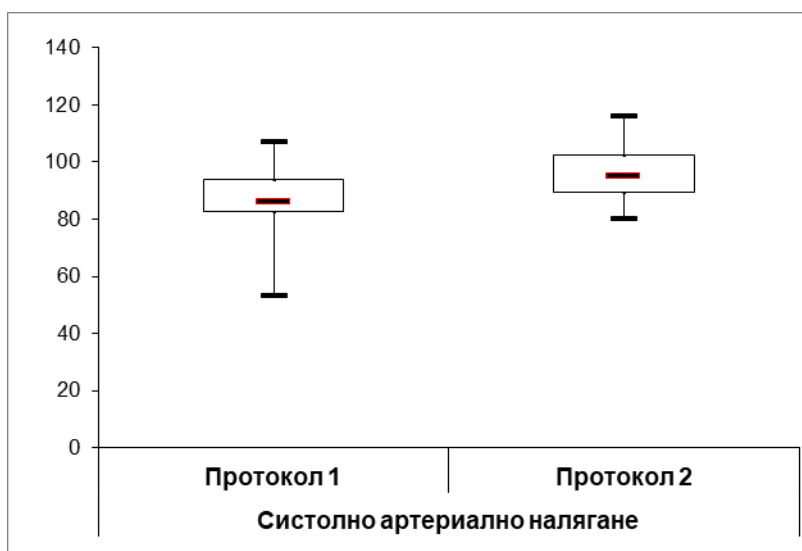
Таблица 16. Резултати от сравнителния анализ между двата протокола за показателите СЧ, RR, Tc sat 02 в (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Сърдечна честота - 1	31	132,68	132,00	11,79	109,00	161,00	<0,001
Сърдечна честота - 2	31	119,35	119,00	12,54	95,00	140,00	
Систолно артериално налягане - 1	25	86,48	86,00	11,82	53,00	107,00	0,001
Систолно артериално налягане - 2	25	95,80	95,00	8,80	80,00	116,00	
Диастолно артериално налягане - 1	25	52,56	51,00	9,58	39,00	81,00	0,006
Диастолно артериално налягане - 2	25	61,24	60,00	9,53	44,00	86,00	
Дихателна честота - 1	29	42,17	42,00	3,01	35,00	50,00	<0,001
Дихателна честота - 2	29	35,34	35,00	6,47	20,00	50,00	

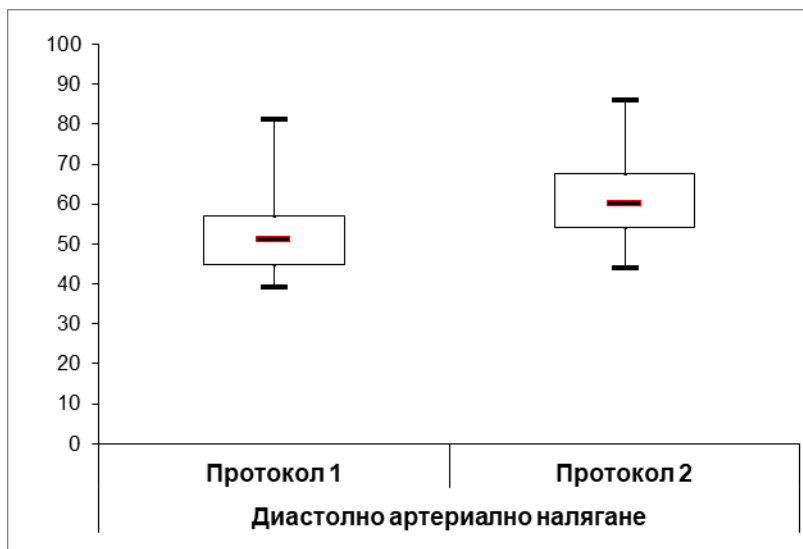
Графично, резултатите са представени на фигури 4, 5, 6 и 7.



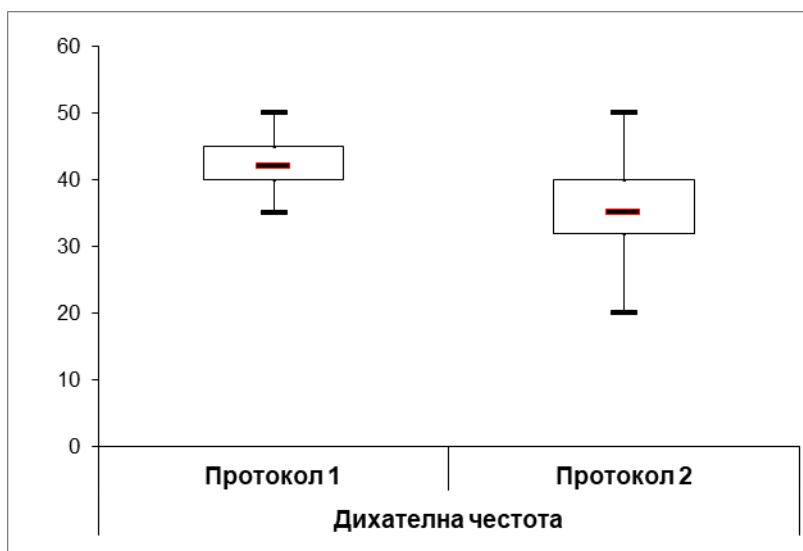
Фигура 4. Сравнителен анализ на данните от двата протокола по сърдечна честота



Фигура 5. Сравнителен анализ на данните от двата протокола по систолно артериално налягане



Фигура 6. Сравнителен анализ на данните от двата протокола по диастолно артериално налягане



Фигура 7. Сравнителен анализ на данните от двата протокола по дихателна честота

Извършен е сравнителен анализ на мониторираните показатели СЧ, RR, Tc sat O2. В анализа са включени децата с извършени измервания.

При сърдечната честота се наблюдава статистически значимо намаляване, като медианата при първото измерване е 132,0 и намалява до 119,0 при второто измерване ($p < 0.001$). Подобен е и резултата при

дихателната честота, медианата при първото измерване е 42,0, а при второто е 35,0, статистически значимо по-ниска ($p < 0.001$).

Сравнителния анализ показва още, че систолното и диастолното артериално налягане нарастват при мониторирането и това нарастване е статистически значимо. При систолното артериално налягане нарастването е от 86,0 при първото измерване до 95,0 при второто ($p = 0.001$), при диастолното, съответно от 51,0 до 60,0 ($p = 0.006$).

Мониториране на биохимични показатели- чернодробна, бъбречна функция, кръвна захар.

Обобщените статистически характеристики на мониторираните биохимични показатели за всички изследвани деца са представени на таблица 17.

Таблица 17. Анализ на мониториране на биохимични показатели

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max
АСАТ-1 (U/l)	166	47,11	45,00	16,23	17,00	121,00
АСАТ-2 (U/l)	37	49,24	47,00	9,83	35,00	77,00
АЛАТ-1 (U/l)	166	34,71	31,00	16,37	9,00	96,00
АЛАТ-2 (U/l)	37	24,05	22,00	8,37	12,00	53,00
Урея-1 (mmol/l)	165	3,00	2,85	0,88	1,50	7,80
Урея-2 (mmol/l)	35	4,17	4,10	1,31	1,30	7,10
Креатинин-1 ($\mu\text{mol/l}$)	166	22,47	20,75	7,80	12,00	77,80
Креатинин-2 ($\mu\text{mol/l}$)	35	29,10	27,00	9,34	12,00	63,30
Кръвна захар - 1	260	4,62	4,69	0,57	2,20	6,11
Кръвна захар - 2	36	4,91	4,93	0,43	3,60	5,75

Сравнителен анализ между данните от двата протокола

Проведен е сравнителен анализ на мониторираните биохимични показатели, като в анализа са включени децата с извършени измервания и при двата протокола. Резултатите са представени на таблица 18.

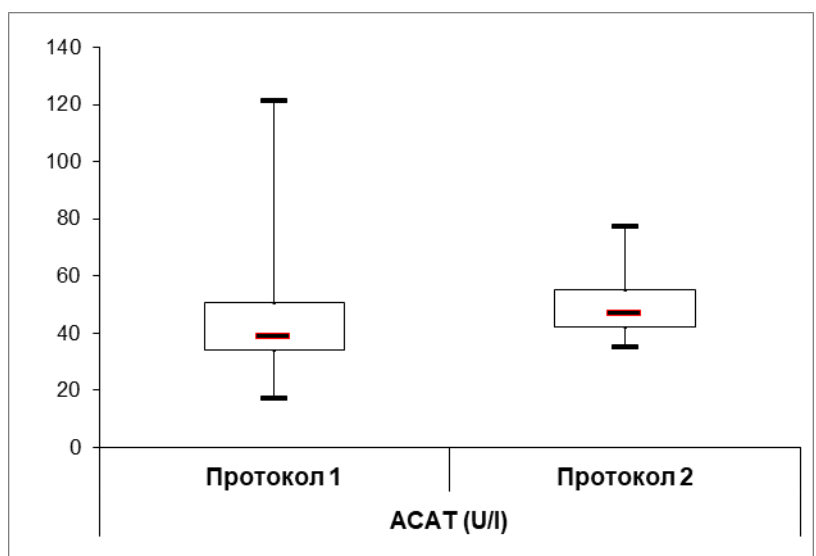
Статистически значими разлики се наблюдават при показателите АСАТ, АЛАТ и Урея. При АСАТ се установява значимо нарастване на медианите от 38,5 U/l до 46,5 U/l ($p=0.010$), средната стойност (медианата) на уреята също нараства значимо от 2,85 mmol/l до 4,12 mmol/l ($p=0.001$), а при АЛАТ се установява значимо намаляване на медианата от 25,0 U/l при първото измерване до 22,0 U/l при второто ($p=0.019$). Останалите мониторирани показатели – креатинин и кръвна захар не се променят статистически значимо ($p>0.05$) (табл. 18).

Таблица 18. Резултати от сравнителния анализ между двата протокола за биохимичните показатели (Wilcoxon Signed Ranks Test)

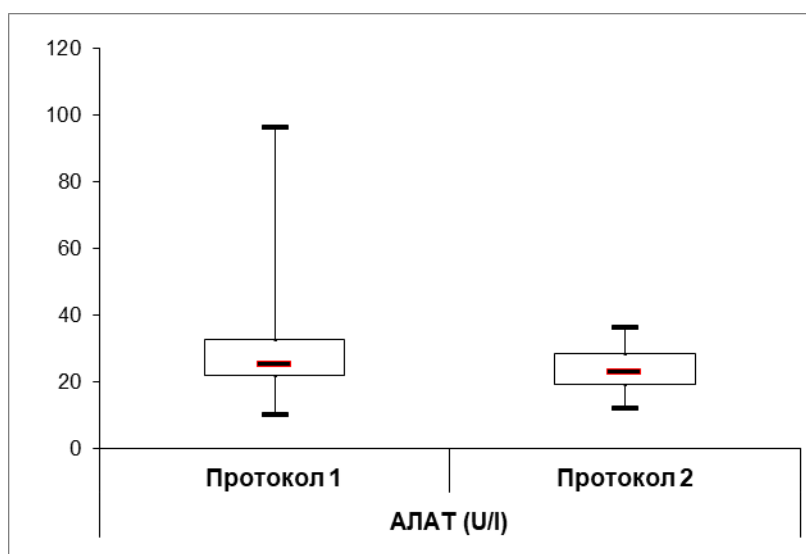
Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
АСАТ-1 (U/l)	32	43,75	38,50	18,69	17,00	121,00	0,010
АСАТ-2 (U/l)	32	49,56	46,50	10,11	35,00	77,00	
АЛАТ-1 (U/l)	32	31,25	25,00	17,87	10,00	96,00	0,019
АЛАТ-2 (U/l)	32	23,16	22,50	6,28	12,00	36,00	
Урея-1 (mmol/l)	30	2,96	2,85	0,85	1,50	5,20	0,001
Урея-2 (mmol/l)	30	4,20	4,12	1,34	1,30	7,10	
Креатинин-1 (μmol/l)	31	27,05	29,20	8,53	12,00	40,50	0,784
Креатинин-2	31	27,94	26,20	9,29	12,00	63,30	

($\mu\text{mol/l}$)							
Кръвна захар - 1	34	4,80	4,88	0,68	2,20	5,97	0,971
Кръвна захар - 2	34	4,91	4,93	0,44	3,60	5,75	

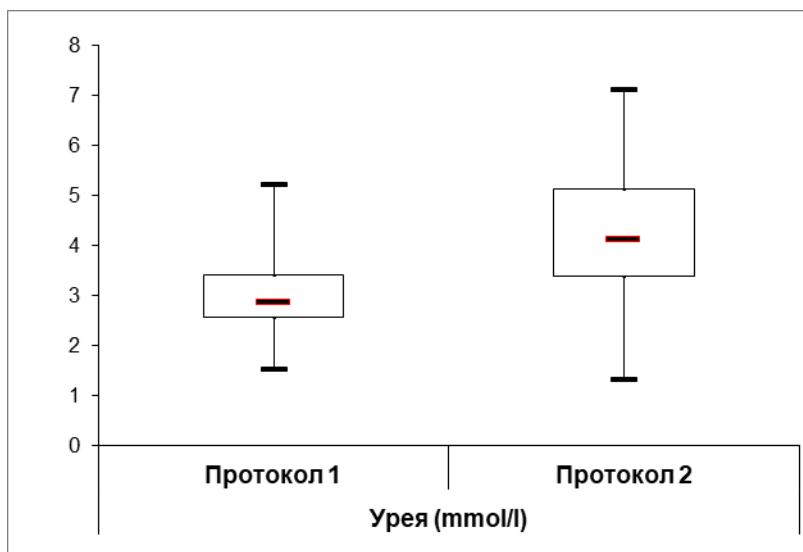
Резултатите от мониторирането на биохимичните показатели са представени графично на следващите фигури 8, 9, 10, 11 и 12.



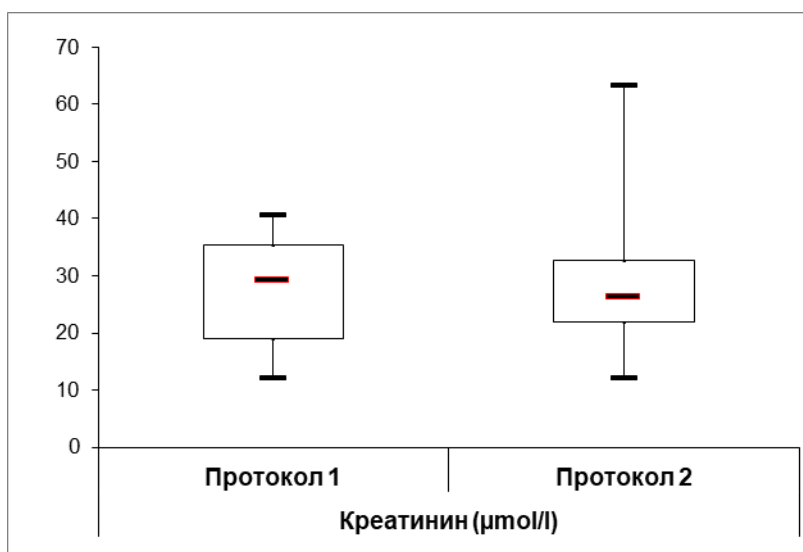
Фигура 8. Сравнителен анализ между данните от двата протокола за АСАТ



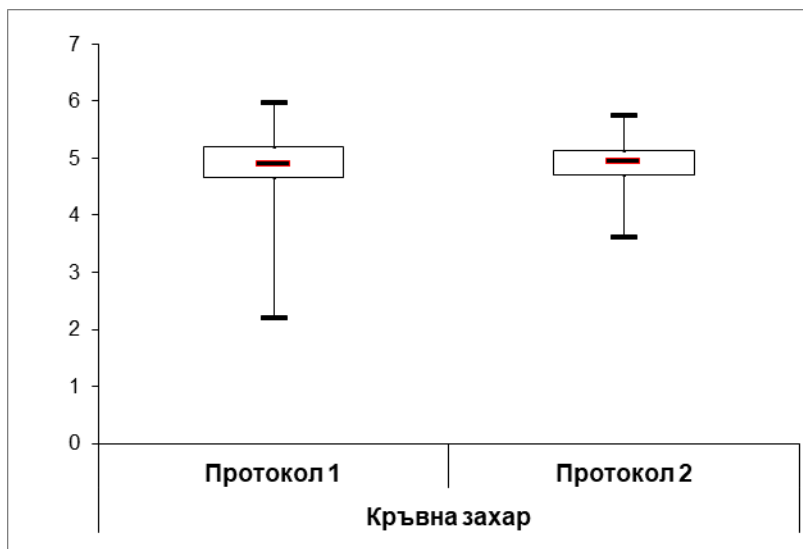
Фигура 9. Сравнителен анализ между данните от двата протокола за АЛАТ



Фигура 10. Сравнителен анализ между данните от двата протокола за урея



Фигура 11. Сравнителен анализ между данните от двата протокола за креатинин



Фигура 12. Сравнителен анализ между данните от двата протокола за кръвна захар

Анализ и оценка на успеваемостта от лечението с Пропранолол

При 92,4% (255 деца) от проучваната група проведохме перорално лечение с Пропранолол, а при 7,6% (21 деца) комбинирано.



Фигура 13. Начин на лечение с Пропранолол при наблюдаваните пациенти

Таблица 19. Продължителност на лечението с Пропранолол

Продължителност на лечението	N	%
4-6 м.	232	84,1
над 6 м.	44	15,9
Общо	276	100,0

При 84,1% от децата продължителността на лечението с Пропранолол е 4-6 месеца, докато при 15,9% над 6 месеца, което корелира с вида на хемангиома и неговата локализация. Продължителността на лечението зависи от настъпващия клиничен ефект.

Най-често началното подобрене се отчита още през първите 1-2 седмици от терапията и се отчита намаляване на размера на хемангиома, епителизиране на улцерацията и спиране на кървенето. Изключително важно е периодичното фотодокументиране и измерване на размера на лезията, което позволява количествено проследяване на настъпилния ефект на терапията.

При пълното обратно развитие на лезията спирането на лечението трябва да става постепенно с редуциране на дозата за 15-20 дни.

Таблица 20. Ефект от проведеното лечение с Пропранолол

Ефект на лечението	брой	%
Оздравял/а	231	83,7
Необходимост от продължаване на лечението	32	11,6
Поява на рецидив	13	4,7
Общо	276	100,0

След проведеното лечение с Пропранолол 83,7% от децата са изписани с диагноза клинично здрав, при 11,6% се е наложила необходимост от продължаване на лечение и само при 4,7% се наблюдават рецидиви.

Следва да се отбележи, че няма ясна дефиниция за рецидив. Рецидивът на ИН се определя като наличие на очевидно повторно нарастване на първичната лезия и обилен кръвен поток, установен чрез цветен Доплер. 10-30% от честотата на ИН се повтаря след спиране на лечението с Propranolol. Лезиите след повторен и без постоянен растеж не се нуждаят от лечение. Повечето рецидиви изискват дълъг курс на лечение и оказват тежко психологическо и икономическо бреме върху пациентите. Рецидивите на ИН могат да се дължат на комбинация от събития.

Серумните биомаркери и лекарствените терапии при рецидив на ИН са обект на проучване. Изследвания на хемодинамичните промени относно хемангиомните стволови клетки (hscs) с различно експресирани микроРНК (miРНК) между пациенти с рецидивиращ и нерцидивиращ хемангиом са в основата на факторите, влияещи върху рецидива на ИН след лечение с Propranolol. Молекулярната патогенеза на рецидива на инфантилния хемангиом не е добре проучена. Напредъкът на генетичните и епигенетичните анализи е потенциал за идентифициране на биомаркери и разработване на нови ИН терапии, включително и молекулярни таргетни ИН терапии. Няма представителни серумни биомаркери за ИН, смята се, че васкуларен еднотелен растежен фактор и ангиотензин могат да бъдат полезни биомаркери за ИН.

Таблица 21. Мониторинг на хемодинамичните промени с цветен Доплер

Време	Дълбочина (cm)	Плътност на съда (/cm ²)	Индекс на резистентност
Преди терапия	2.87 ± 0.54	22.9 ± 5.4	0.52 ± 0.14
1 месец	1.68 ± 0.31	14.2 ± 3.8	0.59 ± 0.10
3 месеца	1.25 ± 0.24	7.7 ± 2.8	0.69 ± 0.08
Рецидив	1.52 ± 0.27	15.3 ± 3.5	0.49 ± 0.08

Промени в дълбочината, плътността на съдовете и RI, настъпили при пациенти с рецидив на хемангиома

Рецидиви след провеждане на лечение с Пропранолол се наблюдава само при 4,7% /13 деца/ от нашето проучване.

Таблица 22. Рецидиви след проведено лечение с Пропранолол

Рецидиви	N	%
Не	263	95,3
Да	13	4,7
Общо	276	100,0

На следващите фигури представяме примери за ефективността на лечението с Пропранолол от нашата практика.

- Р.Р.Р♀ ИЗ №: 38177, 14888
- 39 г.с., S.C., т.р.– 3400 гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантелен хемангиом: единичен, смесен, в областта под вътрешен ляв очен ъгъл
- 1-ви протокол: 3 мес. и 11 дни
- 2-ри протокол: 1 год. и 8 мес.



1^{ви} протокол – в началото



1^{ви} протокол – в края



2^{ри} протокол – в началото



2^{ри} протокол – в края

Фигура 14. Примери за ефективност от проведено лечение с Пропранолол от практиката ни



2^{ри} протокол



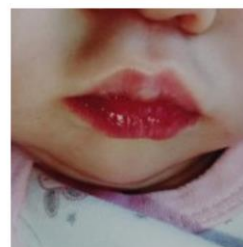
сега

Фигура 15. Примери за ефективност от проведено лечение с Пропранолол от практиката ни

- П.П.К. ♀ ИЗ No: 41866/2019 г., 28674/2020 г.
- 40 г.с., Р.Н., т.р.– ? гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантилен хемангиом: множествени в областта на долна устна, периаурикулярно вляво и гърдите
- 1-ви протокол: 6 мес. и 17 дни
- 2-ри протокол: 1 год. и 4 мес.
- 3-ти протокол: 1 год. И 10 мес.



В началото



В началото



Хемангиомите на стернума и периаурикулярно са претърпели обратно развитие. Продължава лечението с трети протокол за този на устната.

Фигура 16. Примери за ефективност от проведено лечение с Пропранолол от практиката ни

- С.Д.Т. ♀ ИЗ No: 16362/2020г.
- 40 г.с., S.C., т.р.– 4500 гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантилен хемангиом: единичен, дълбок, в областта на горен ляв клепач
- 1-ви протокол: 2 мес. и 22 дни
- 2-ри протокол: 1 год. и 3 мес.



В началото



В края на 1^{ви} протокол



В края на 2-ри

Фигура 17. Примери за ефективност на проведено лечение с Пропранолол от практиката ни

- Р.Л.Х. ♀ ИЗ №: 29485/2020г.
- 38 г.с., Р.Н., т.р.– 3300 гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантелен хемангиом: единичен, дълбок в областта на носа (“серано нос”)
- 1-ви протокол: 2 мес. и 15 дни
- 2-ри протокол: 9 мес.



В началото

След 6 месеца

Много намален по размери и избледнял, но все още се опипва в дълбочина.

Фигура 18. Примери за ефективност на проведено лечение с Пропранолол от практиката ни

Р.Л.Х. ♀ ИЗ №: 29485/2020г. 1-ви протокол



Фигура 19. Пример за ефективност на проведено лечение с Пропранолол от практиката ни след първи протокол

Р.Л.Х. ♀ ИЗ No: 29485/2020г.– 2-ри протокол



Фигура 20. Пример за ефективност на проведено лечение с Пропранолол от практиката ни след втори протокол

Усложнение на ИН

- Д.Р.Н. ♀ ИЗ No: 17459/2021 г.
- 38 г.с., т.р.– 3000 гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантелен хемангиом: единичен, повърхностен, в областта на задна повърхност на лява подбедрица.
- 1-ви протокол: 8 мес. и 11 дни
- 2-ри протокол: няма



В началото

Кървящ

Наличен още от раждането. От около 1 месец е започнало да кърви. Стартирано лечение с добро повлияване

Фигура 21. Пример на усложнение на ИН в практиката ни

- В.Ф.Г ♂ ИЗ №: 25288/2020 г.
- 33 г.с., S.C., т.р.– 2300 гр.
- Патология на бременността: няма
- Инфантилен хемангиом: единичен, в областта на дясно ухо и долна челюст с размери 8/5 см.
- 1-ви протокол: 2 мес. и 17 дни
- 2-ри протокол: 1 год. и 4 мес.



1-ви протокол



2-ри протокол

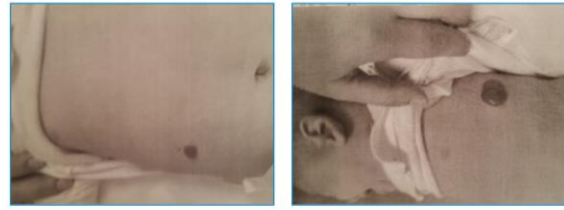
Фигура 22. Пример на усложнение на ИН в практиката ни

- М.М.С.
- Ръст: 52 см; Тегло 4 кг
- RR 78/45
- Недоносено момиче на 5 седмици коригирана възраст, с бързо нарастващи четири кавернозни хемангиоми по дясна подбедрица: глава и ляв горен клепач.



Фигура 23. Клинична характеристика на изследваните деца

- К.Х.К.
- Ръст 64 см; Тегло 7 кг
- RR 81/49
- Касае се за момиче на 4,5 месеца с множество хемангиоми по тялото в дясно фронтално на долната устна и по предна аксиларна линия.



Фигура 24. Клинична характеристика на изследваните деца

- А.И.С.
- Ръст 58 см; Тегло 5 кг
- RR 75 /48
- Доносено момиче на 2 м. и 20 дни, на естествено хранене, с нормално развитие от раждането с еритемно-ливидна лезия на ляво бедро.



Фигура 25. Клинична характеристика на изследваните деца

- Е.Л.М.
- Ръст: 78 см; Тегло 10 кг
- RR 80/50
- Недоносено момиче на 1 г. и 2 м. с голям хемангиомс ангажиранена дясната страна на лицето, некроза на дясно ухо и шия, хемангиом на гласните връзки, хоспитализирана многократно за лечение на инспираторнадиспнея.



Преди

След 2 м



След 6 м

Фигура 26. Клинична характеристика на изследваните деца

- В.Х.Ч.
- Ръст 60 см; Тегло 5 кг
- RR 74/43
- Доносено момиче на 2 м и 2 дни с дълбок хемангиомна лице и шия вдясно с диаметър около 10 см със стеснение на десен ушен канал.



Преди

След 2 м



След 6 м

Фигура 27. Клинична характеристика на изследваните деца

- М.И.К.
- Ръст 58 см; Тегло 5 кг
- RR 75/42
- Недоносено момиче на коригирна възраст 2 м и 22 дни и естествено хранене, с кавернозен хемангиом на тила с големина 10 см/10 см.



Фигура 28. Клинична характеристика на изследваните деца

- Т.И.К.
- Ръст: 62 см; Тегло: 5 кг
- RR 75/45
- Недоносено момче от втора бременност и раждане в 36 г.с. След раждането е с еритемно петно под долен десен клепач, нарастващ по размери след първите два месеца след раждането. От 2,5 месеца е започнато лечение с Хемангиол.



Фигура 29. Клинична характеристика на изследваните деца

Таблица 23. Разпледеление на видовете патология на бременността

Патология на бременността	N	%
Не	262	94,9
Прееклампсия	8	2,9
Тромбофилия	4	1,4
Диабет	2	0,7
Общо	276	100,0

Връзка между гестационна възраст и вид/брой хемангиоми.

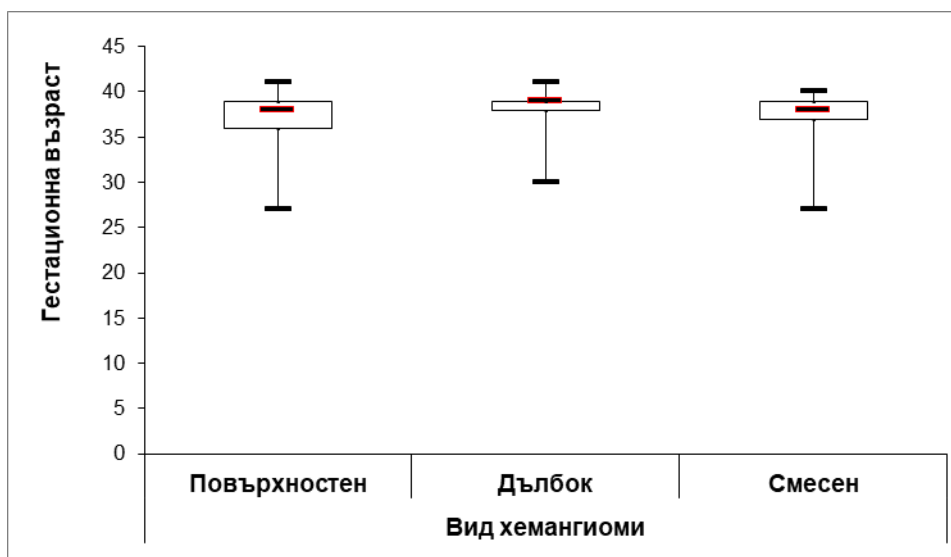
В нашето проучване при децата родени преждевременно, преди 37 г.с., както и деца с ниско тегло под 2500гр. се установява по-голяма честота на множествените хемангиоми - два и повече.

При изследването на връзката между гестационната възраст и вида хемангиома резултатите показват статистически значима зависимост /таблица 24 и фигура 31/. От анализа е изключен случая сегментен хемангиом

Kruskal Wallis Test

Таблица 24. Kruskal Wallis Test

Вид хемангиоми	N	Гестационна възраст					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
Повърхностен	124	36,87	38,00	3,01	27,00	41,00	0,020
Дълбок	75	37,76	39,00	2,55	30,00	41,00	
Смесен	49	37,27	38,00	3,16	27,00	40,00	



Фигура 31. Изследване на връзката между гестацонната възраст и вида на хемангиома

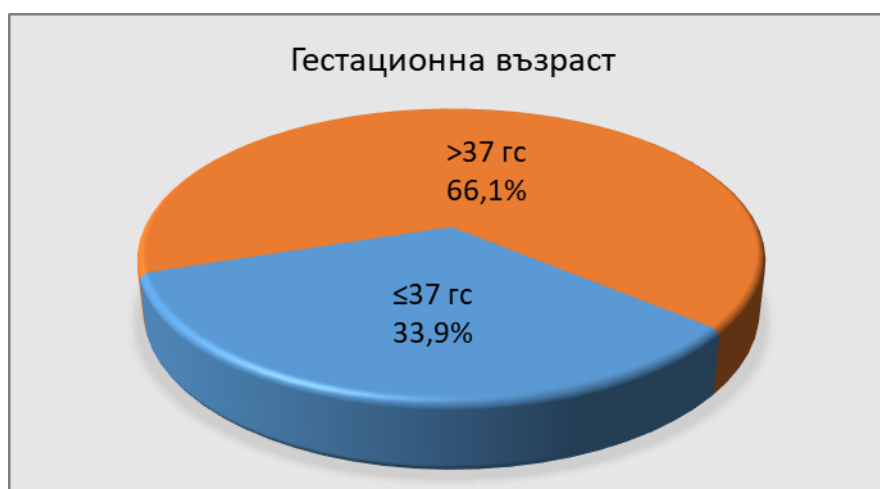
Връзка между броя/ вида на хемангиомите и продължителността на лечение. В 81,8 % от случаите с един хемангиом и 60,5% от повърхностните хемангиоми се е провело продължително лечение повече от 6 месеца /таблица25/.

Таблица 25. Fisher's Exact Test

Показател			Продължителност на лечението		Общо	p
			4-6 м.	над 6 м.		
Брой хемангиоми	Един	N	157	36	193	0,258
		%	67,7%	81,8%	69,9%	
	Два	N	41	3	44	
		%	17,7%	6,8%	15,9%	
	Три	N	14	2	16	
		%	6,0%	4,5%	5,8%	
	Множество	N	20	3	23	

		%	8,6%	6,8%	8,3%	
Вид	Повърхностен	N	110	26	136	0,291
		%	47,4%	60,5%	49,5%	
	Дълбок	N	72	10	82	
		%	31,0%	23,3%	29,8%	
	Смесен	N	50	7	57	
		%	21,6%	16,3%	20,7%	

Разпределение по гс ($гс \leq 37$; $гс > 37$)



Фигура 32. Профил на изследваните деца по гестационната възраст

Връзка между брой хемангиоми и патология на бременността

Най-честото усложнение на бременността при децата с инфантилен хемангиом от нашето проучване е прееклампсията, а повече от един хемангиом се наблюдава по-често при диабет и бременност.

За целите на анализа пациентите са групирани в две групи по брой хемангиоми (един и повече от един). Не се наблюдава статистически значима зависимост между броя на хемангиомите и патологията на бременността в нашето проучване /таблица 26/.

Таблица 26. Fisher's Exact Test

Патология на бременността		Брой хемангиоми		Общо	p
		Един	Повече от един		
Не	N	185	77	262	0,139
	%	95,9%	92,8%	94,9%	
Прееклампсия	N	6	2	8	
	%	3,1%	2,4%	2,9%	
Тромбофилия	N	2	2	4	
	%	1,0%	2,4%	1,4%	
Диабет	N	0	2	2	
	%	0,0%	2,4%	,7%	
Общо	N	193	83	276	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Връзка между ефект от лечението и продължителност на лечението

Таблица 27. Chi-Square Tests

Ефект на лечението		Продължителност на лечението		Общо	X ²	df	p
		4-6 м.	над 6 м.				
Оздравял/а	N	230	1	231	254,58	2	<0,001
	%	99,1%	2,3%	83,7%			
Необх. от прод. на лечението	N	2	30	32			
	%	0,9%	68,2%	11,6%			

Поява на рецидив	N	0	13	13			
	%	0,0%	29,5%	4,7%			
Общо	N	232	44	276			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Данните от направеният анализ за връзката между ефекта и продължителността на лечението с пропранолол показват, че при по-голямата част от случаите продължителността на лечението е между 4 и 6 месеца. Тези резултати кореспондират с резултати от много проучвания (7;14; 37; 60; 64; 86), при които за стандартна продължителност на лечението се считат 6 месеца.

Проследяване на ефекта от лечение с Hemangiол сироп

2019г.

1. ЕЛ

- ИЗ №: 11089
- механизъм на раждане: оперативен
- тегло при раждане: 3080 гр.
- гестационна седмица: 40 г.с.
- пол: жена
- възраст: 2 месеца
- тегло: 5000 гр.
- ръст: 55 см.
- обиколка на глава: 36 см
- Хемангиом в областта на долна устна с размери 2см/ 1,5см.



2. ЕГ

- ИЗ №: 30950
- механизъм на раждане: оперативен
- тегло при раждане:
- гестационна седмица: 38 г.с.
- пол: жена
- възраст: 1 месец и 23 дни
- тегло: 5160 гр.
- ръст: 38 см.
- обиколка на глава: 55 см.
- Хемангиом в областта на дясна подбедрица с размери 3см/ 5см.



2021г.

1. АМ

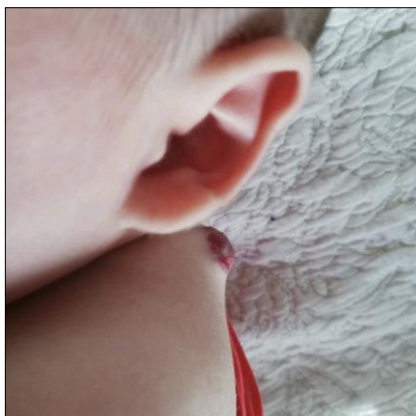
- ИЗ №: 34720
- механизъм на раждане: оперативен
- тегло при раждане: 2780 гр.
- гестационна седмица: 39 г.с.
- пол: мъж

- възраст: 4 месеца и 21 дни
- тегло: 7180 гр.
- ръст: 64 см.
- обиколка на глава: 42 см.
- Хемангиом в областта на глabeledата от смесен тип.



2. ДФ

- ИЗ №: 11303
- механизъм на раждане: оперативен
- тегло при раждане: 2230 гр.
- гестационна седмица: 36 г.с.
- пол: мъж
- възраст: 5 месеца и 6 дни
- тегло: 8020 гр.
- ръст: 70 см.
- обиколка на глава: 43 см.
- Хемангиом в областта на ляво рамо, надигнат над повърхността на кожата.



3. ИН

- ИЗ №: 16056
- механизъм на раждане: нормален
- тегло при раждане: 3980 гр.
- гестационна седмица: 41 г.с.

- пол: жена
- възраст: 3 месеца
- тегло: 6020 гр.
- ръст: 62 см.
- обиколка на глава: 40 см.
- Хемангиом в областта на ляв горен клепач на окото.



4. СА

- ИЗ №: 16544
- механизъм на раждане: оперативен
- тегло при раждане: 3500 гр.
- гестационна седмица: 38 г.с.
- пол: жена
- възраст: 2 месеца
- тегло: 5400 гр.
- ръст: 61 см.
- обиколка на глава: 41 см.
- Хемангиом в областта на дясна длан, леко надигнат над нивото на кожата, с пропация към предмишницата.



РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Своевременното разпознаване и диагностициране на инфантилния хемангиом е важно при определяне на прогнозата за пациента и правилното решение за лечение и проследяване на пациентите. Факторите при определяне на правилната терапия се определят от следните параметри:

- ✓ Клинична картина
- ✓ Степен на естетичните и функционални нарушения
- ✓ Време на поява на формацията
- ✓ Скорост на развитие
- ✓ Вид на съда и дълбочина на тумора спрямо съседните структури.

Наблюденията и анализите, както и данните от литературата, поместени в този труд показват, че в някои случаи е приложимо единствено и само палиативно лечение, което се изразява в клинично поведение за намаляване на кръвоизливите, проследяване на нарастването на съседните кости и управление на болката.

Необходимостта от интердисциплинарен подход е установена в редица анализирани научни и обобщени данни в страните с развито здравеопазване и е доказано от проведените изследвания и обобщени тук данни на автора.

Качеството и ефективността от лечението до голяма степен зависи от симбиозата на компетентностите на специалистите в няколко медицински територии: дерматолози, неонатолози, педиатри, ангиолози, рентгенолози, съдови хирурзи и интервенционалисти.

Propranolol е първи избор на лечение при деца с инфантилен детски хемангиом поради установената в медицината, основана на доказателствата

и установените от настоящите изследвания на автора в този дисертационен труд:

- висока ефикасност
- минимални нежелани реакции
- предизвиква перичитно медирана вазоконстрикция (перичитите са контрактилни клетки, участващи в регулирането на капилярния кръвен поток в отговор на вазоактивни агенти)
- инхибира пролиферацията на хемангиомните стволови клетки (hscs), индуцира на апоптозата
- намалява плътността на съдоведете на (И) и RI на лезията се увеличава
- антихемангиомните ефекти на Propranolol не са свързани само с един механизъм, а комбинация от механизми
- васкуларният ендотелен растежен фактор, матриксната металлопротеиназа (ММР)-2, ММР-9, интерлевкин-6 и други растежни фактори са свързани с прогресията на И.
- намалява експресията на тези растежни фактори и инхибира ангиогенезата.

Формулиране на препоръки и начин на действие при пациенти подлежащи на лечение с Хемнгиол

Лекуващите лекари трябва да бъдат с опит в преценката на състоянието при малките деца. Лечението трябва да започне само в база при добри клинични условия, оборудвана и квалифицирана по отношение на безопасност и незабавни реакции в случай на поява на всяко нежелано събитие и по-специално на сърдечно-съдови инциденти. Преди началото на лечението с пропранолол, пациентите трябва да бъдат обстойно прегледани

с оглед противопоказания за лечение (Таблица 28). Преди началото на терапията се изисква да се направи ЕКГ, ако от анамнеза и/или при клиничния преглед покаже данни за брадикардия, аритмия, и особено внимание се изисква в случаите на ритъмни нарушения. В тези случаи е задължително да се направи консултация с детски кардиолог.

Тъй като всички останали други възможни сърдечни противопоказания могат да бъдат снети от анамнеза и клиничния преглед, не се изисква рутинна ехокардиография, освен ако не е налице специфична клинична индикация за провеждането ѝ (14; 37).

Необходимо е да се направи измерване на изходните стойности на сърдечна честота и артериално кръвно налягане. Измерване на изходните стойности на кръвната захар са необходими само при недоносени деца или малки бебета, при кърмачета с бавно наддаване на тегло и при тези с анамнеза за епизоди на хипогликемия.

Таблица 28. Противопоказания за терапия с пропранолол при бебета с ИН

Противопоказания	Спецификации, референтни стойности												
Кърмачета 0-4 седмици	Изключения за бързо развиващ се, непосредствено опасен за живота ИН												
Потенциални лекарствени взаимодействия /анамнеза за прием на лекарствата за кърмещи жени/	Блокери на калциевите канали и други антихипертензивни агенти, антиаритмични средства (пропафенон, хинидин, амиодарон, лидокаин), гликозиди, дихидропиридины, НСПВС, понижаващи липидите лекарства, рифампицин, фенобарбитал, кортикостероиди и т.н.												
Бронхиална астма AV-блок II – III синдром на болния синусов възел													
Брадикардия хипотония	<p>Референтни стойности (долни граници на нормата възрастта)</p> <table border="1" data-bbox="657 1176 1570 1370"> <thead> <tr> <th>Възраст [месеци]</th> <th>HR [bpm]</th> <th>RR [mmHg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–3</td> <td>100</td> <td>65/45</td> </tr> <tr> <td>3–6</td> <td>90</td> <td>70/50</td> </tr> <tr> <td>6–12</td> <td>80</td> <td>80/55</td> </tr> </tbody> </table>	Възраст [месеци]	HR [bpm]	RR [mmHg]	0–3	100	65/45	3–6	90	70/50	6–12	80	80/55
Възраст [месеци]	HR [bpm]	RR [mmHg]											
0–3	100	65/45											
3–6	90	70/50											
6–12	80	80/55											
Сърдечна недостатъчност Склонност към хипогликемия Свръхчувствителност към пропранолол хидрохлорид Феохромоцитом синдром на Рейно	метаболитни заболявания, например гликогеноза												

Източник: Eur J Pediatr (2015) 174:855–865

Разработване на алгоритъм за проследяване на тези пациенти

Алгоритъмът за проследяване на тези пациенти включва активната роля на специалистите по здравни грижи. Те участват активно в клиничния преглед и подпомагат дейността на лекаря.

Професионалистите по здравни грижи асистират при извършването на необходимите манипулации като: снемане на антропологични показатели и вземане на параклинични изследвания.

Именно те поддържа контакт с пациентите, обучават родителите за начина на прием на медикамента и за усложнения, които трябва да наблюдават, помагат с храненето на детето преди даването на сироп.

Лекар/ специалист по здравни грижи извършва мониториране на пациента 20 минути след приема на медикамента, като се обръща внимание на следните показатели:

- артериално налягане, сърдечна честота, дихателна честота, сатурация в продължение на 2 часа.

Започването на лечение с Пропранолол трябва да е в контролирана клинична обстановка, в която има подходящи средства за справяне с нежелани реакции, включително такива, които изискват неотложни мерки. Терапевтичната доза е 3mg/kg дневно, разделена в два отделни приема по 1,5mg/kg, с интервал най-малко 9 часа между двата. Препоръчва се дозата да се увеличава до терапевтичната постепенно под лекарско наблюдение както следва: 1mg/kg дневно в продължение на една седмица, след това 2mg/kg дневно за една седмица и след това 3mg/kg дневно като поддържаща доза.

Необходими са допълнителни терапии за преодоляване на недостатъците на Propranolol.

ИЗВОДИ

1. При анализа на причините за различен брой хемангиоми се установява, че множеството хемангиоми се срещат при деца с ниско тегло и паталогия на бременността. Повечето случаи са свързани с новородени от женски пол (средно между 2.3 и 2.9 повече). Допълнителни рискови фактори, които се наблюдават, са семейна обремененост за хемангиоми, акушерска паталогия като прееклампсия и аномалии на плацентата.
2. В 69,9% от включените в проучването деца се наблюдава наличието на един хемангиом, с два хемангиома са - 15,8 % от случаите, а с множество хемангиоми – 8,3%, като в нашето проучване при децата родени преждевременно, преди 37 г.с., както и деца с ниско тегло под 2500гр. се установява по-голяма честота на множествените хемангиоми- два и повече, която е статистически значима.
3. При най-голям относителен дял от наблюдаваните деца (49,3%) хемангиомът е повърхностен, при 29,7 % е дълбок, а при 20,7% - смесен. Видът на хемангиома е от съществено значение за начина на лечение и проследяване на пациента.
4. В проучваната група деца улцерирещ хемангиом с болка и/или липса на отговор при системно лечение откриваме само при 3ма пациента, което е 1,1% от всички.
5. Хемангиом, застрашаващ живота наблюдаваме при 2,9% от анализираната група.
6. При най-голям относителен дял от включените в проучването пациенти– 44,9% възрастта при започване на лечението с пропранолол е 2-4 м., последван от възраст на започване на лечението – 4-6 м. (26,1%).

7. При 84,1% от децата продължителността на лечението с Пропранолол е 4-6 месеца, докато при 15,9% над 6 месеца, което корелира с вида на хемангиома и неговата локализация.
8. След проведеното лечение с Пропранолол 83,7% от децата са изписани с диагноза клинично здрав, при 11,6% се е наложила необходимост от продължаване на лечение и само при 4,7% се наблюдават рецидиви.
9. В нашето проучване при децата родени преждевременно, преди 37 г.с., както и деца с ниско тегло под 2500гр. се установява по-голяма честота на множествените хемангиоми - два и повече.
10. В 81,8 % от случаите с един хемангиом и 60,5% от повърхностните хемангиоми се е провело продължително лечение повече от 6 месеца.
11. Най-честото усложнение на бременността при децата с инфантилен хемангиом от нашето проучване е прееклампсията, а повече от един хемангиом се наблюдава по-често при диабет и бременност.

ПРЕПОРЪКИ

Анализът на изводите, базирани на разработения дисертационен труд, ни дават основание да направим препоръки към съответните институции, които да предприемат действия, в съответствие с правомощията им.

1. Необходими са препоръки, изготвени съвместно от специалисти по дерматология и неонатология с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с детски хемангиом, с които да бъдат запознати всички неонатологични екипи в родилните отделения в страната за максимално ранното разпознаване на патологията и насочване към консултация с дерматолог след изписване от лечебното заведение или в най-добрия случай - при наличие на опитни специалисти в болницата – планиране на консултация и предприемане на терапевтичен протокол още по време на престоя в неонатологичната структура.
2. За определяне на адекватна терапия е необходимо да се изпълни комплекс от изследвания и медицински оценки, които задължително включват:
 - Анализ на клинична картина
 - Установяване на степен на естетичните и функционални нарушения
 - Установяване на време на поява на формацията
 - Проследяване на скоростта на развитие
 - Определяне на вида на съда и дълбочината на тумора спрямо съседните структури
3. Когато възможностите на активното лечение са изчерпани или предварително оценени като безперспективни, е необходимо да се

премине към палиативно лечение, целящо намаляване на кръвоизливите, проследяване на нарастването на съседните кости и управление на болката.

4. Лечението и проследяването следва да се извършват с интердисциплинарен подход от мултидисциплинарен екип. Уместно органите на публичната власт да създадат необходимите правни документи, с които да се определи състава на подобен мултидисциплинарен екип и се определят лечебните заведения, покриващи критериите за лечение на деца с детски хемангиом като центрове със специализирана компетентност, към която да се насочват пациентите. Този екип трябва да включват задължително специалисти от няколко медицински специалности : дерматолози, неонатолози, педиатри, ангиолози, рентгенолози, съдови хирурзи и интервенционалисти.
5. Необходими са терапевтични протоколи, които поставят Propranolol като първи избор на лечение при деца с детски хемангиом поради установената му висока ефикасност, минимални нежелани реакции, периферно медулирана вазоконстрикция, инхибирането на пролиферацията на хемангиомните стволови клетки, намаляването на плътността на съдовете в детския хемангиом, увеличаването на RI на лезията, комбинацията от антихемангиомните ефекти на Propranolol, васкуларния ендотелен растежен фактор, матриксната металлопротеиназа (MMP)-2, MMP-9, интерлевкин-6 и други растежни фактори, свързани с прогресията на ИН, а също така и намаляването на експресията на изброените растежни фактори и инхибирането на ангиогенезата.
6. Препоръчително е изследванията по темата да продължат, тъй като е налице необходимостта от допълнителни терапии за преодоляване на недостатъците на Propranolol.

ПРИНОСИ

В дисертационната разработка могат да бъдат отбелязани следните приноси:

1. Приноси с методологично значение:

- ✓ Анализирана е типология на заболяването инфантилен хемангиом според редица параметри и фактори.
- ✓ Установени са причините за възникване на инфантилен хемангиом, свързани с майчините фактори и тези на плода.
- ✓ Очертани са основни линии на въздействие на клиничното поведение и терапевтичния подход върху прогресията на заболяването.
- ✓ Изведени са за българския болничен сектор данни от продължително лечение и проследяване на деца с детски хемангиом.
- ✓ Комплексно са приложени са мултидисциплинарен походи и алгоритъм за своевременното установяване и задълбочено диагностициране на инфантилния хемангиом сред широка популация пациенти.

2. Приноси с практико-приложно значение:

- ✓ Изработен е клиничен мултидисциплинарен алгоритъм за разпознаване, диагностициране, лечение и проследяване на деца с инфантилен хемангиом в България.
- ✓ Идентифицирани са факторите, свързани с майката и тези на плода, които повишават риска от развитие на заболяването.
- ✓ Очертани са конкретни насоки на поведение за активно лечение на деца с инфантилен хемангиом и първи избор на лекарствена терапия.
- ✓ Направена е щателна оценка на ефикасността на Propranolol.

- ✓ Очертани са конкретни насоки на палиативно лечение на деца с детски хемангиом.
- ✓ Очертани са конкретни предложения за повишаване на качеството и достъпа до лечение на пациенти с детски хемангиом, които да бъдат анализирани от здравните власти за предприемане на законодателни действия.

ПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Масларска Р., Риск от поява на вродени малформации при деца, родени след асистирана репродуктивна технология, MEDINFO, бр. 8/2020, с. Година XX, сс. 40-43
3. Масларска Р., Лечение на хемангиоми с пропранолол - сп. "МедИнфо", 2020г.
4. Maslarska R., The Bulgarian Experience in Treating Hemangioma with Propranolol in Children - Science of Europe, Praha, Czech Republic №107 (2022), p. 54-57