

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

КОНОПЛІЦЬКИЙ ДЕНИС ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616-006.311-07-08

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З
ГЕМАНГІОМАМИ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі
"Охорона здоров'я"

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 Д.В. Конопліцький
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Фомін Олександр Олександрович
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Коноплицький Д.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування дітей з гемангіомами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020 р.

Робота присвячена проблемі ранньої діагностики, лікуванню та профілактиці рецидивів гемангіом у дітей.

Дослідження базується на результатах ретроспективного та проспективного аналізу лікування 602 пацієнтів різного віку та статті, у яких в цілому нараховувалось 854 вогнищ гемангіом різної локалізації.

Найбільша кількість 496 (82,39 %) обстежених пацієнтів припадала на грудний (від 1 до 12 місяців) та переддошкільний (від 1 до 3 років) вік.

Загалом розподіл пацієнтів за статтю складав - Ж/Ч = 1,76:1. Аналіз обстежених пацієнтів за місцем проживання виявив переважання в 1,41 рази міських мешканців. Як свідчать отримані дані, прояви захворювання в більшості випадків 372 (61,79 %) визначались батьками безпосередньо після народження.

При вивченні анамнезу пацієнтів, чиї батьки звернулись за медичною допомогою з приводу наявності ГА у дітей, були з'ясовані наступні фактори ризику, що визначали схильність до розвитку судинних пухлин в анте-, інтра- та постнатальному періодах.

Найбільш часто визначали анемію вагітних (47,84 %) та обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (36,38 %), рідше спостерігались наступні фактори: аномалії родової діяльності (25,91 %), внутрішньоутробна гіпоксія плоду (21,93 %), вік матері старше 35 років (16,94 %) та перенесена ГРВІ в період вагітності (13,95 %).

При аналізі перинатального анамнезу у дітей із ГА враховували терміни гестації. Було з'ясовано, що більшість 374 (62,13 %) дитини були народжені в термін гестації 32 – 36 тижнів. Лише невелика частина дітей, 21 (3,49 %), народились недоношеними в терміні гестації 32 тижні та менше.

Розродження за допомогою кесарського розтину було проведено в 30,39 % (183 вагітних) випадків. Із 602 дітей 7 (1,16%) пацієнтів мали вагу при народженні < 2 кг, 123 (20,43 %) народилися з вагою 2,0 – 2,5 кг, у 472 (78,41 %) вага була більше 2,5 кг.

Для вивчення механізму розвитку судинних пухлин та пошуку нових методів лікування використовували живі тканини експериментальних тварин (гребінці півнів та печінку лабораторних щурів), які по своїй структурі судинного русла та теплофізіологічним властивостям відповідають структурі ГА шкіри у дітей.

Всі тварини були розділені на 3 групи: I (5 птахів) – інтактні птахи, що склали групу порівняння; II (5 птахів) – морфологічне дослідження гребенів у яких проводили через 7 днів після ін'єкції тріаценолон+бетаметазон (ТЦ+БМ); III (5 птахів) - морфологічне дослідження гребенів у яких проводили через 14 днів після ін'єкції ТЦ+БМ.

Через добу, візуально на місці ін'єкції та в ділянці навколишніх тканин патологічних змін не спостерігалось. На 7-му добу формувався рубець у вигляді ніжної фіброзної тканини без деформації гребеня. При введенні ТЦ+БМ через 7 діб в гістологічних препаратах спостерігався некроз частини ендотеліоцитів, мукоїдний набряк всіх шарів стінки судин та проміжної речовини. В окремих судинах визначались інфільтрати в стінках судин переважно з гістіоцитів з домішкою лімфоцитів і еозинофілів, утворення молодих фібробластів, відшарування ендотелію, дезорганізація м'язового шару судин з реактивними запальними змінами по периферії. В судинах дрібного калібру визначались тромби типу гіалінових, у великих судинах – змішані тромби з початком організації. В стінках судин відмічали реактивні зміни (васкуліти). Морфологічно на 14 добу більшість судин були

склерозовані, оточені пухкою волокнистою фіброзною тканиною. Запальна інфільтрація в цей термін майже не визначалась і була представлена лише лімфоцитами.

Морфологічні дослідження тканини печінки, як моделі гемангіоми, показали, що після ін'єкції суміші тріамценолону та бетаметазону виникає вогнище колікваційного некрозу, де однією з мішеней для дії препаратів є судини. Демаркація та інкапсуляція вогнища некрозу відбувається швидко і чітко визначається вже на 7-у добу. Разом з тим, після виконання комбінованої дії тріамценолону та бетаметазону в поєднанні з дією тиску спостерігається більш виразна запальна реакція, яка носить продуктивний характер, а також відзначалось більш глибоке ураження щільних тканин печінки (портальних трактів), розташованих поза зоною прямої дії препаратів.

Проведені експериментальні дослідження місцевого впливу на тканини ТЦ+БМ на моделі судинної пухлини послужили основою для інтратуморального введення препаратів при мініінвазивному лікуванні ГА у дітей. Вибір тріамценолону та бетаметазону був зумовлений їх здатністю формувати вогнище місцевого запалення та антиметаболітними властивостями зменшувати процеси неоваскуляризації та проліферації.

Аналізу лікування інтратуморальним введенням ТЦ+БМ підлягали результати стаціонарного та амбулаторного лікування 117 дітей (81 дівчинка та 36 хлопчиків) із ГА зовнішньої локалізації, що перебували на обліку в клініці дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. 42 пацієнти були сільськими мешканцями, а 75 міськими. Матеріалом для дослідження була сироватка крові, в якій визначали колориметричним методом рівень серомукоїдів, як маркера гостро фазних білків на 7, 14 та 21 добу після інтратуморальної ін'єкції суміші тріамценолону та бетаметазону.

Для контролю за ефективністю проводимого малоінвазивного лікування, визначення кількості сеансів інтратуморального введення суміші тріамценолону та бетаметазону, крім візуальної оцінки, визначали

планіметричні розміри пухлини та досліджували динаміку рівня маркерів гострої фази запалення (ГФЗ) (серомукоїди та сіалові кислоти), як показника руйнування тканини ГА.

Рівень серомукоїдів на 7 добу перевищував в 4 рази величину показника до початку лікування, відповідно $(0,72 \pm 0,05)$ од. опт. щільності проти $(0,18 \pm 0,02)$ од. опт. щільності, ($p < 0,05$), на 14 добу в 1,78 рази, відповідно $(0,32 \pm 0,04)$ од. опт. щільності проти $(0,18 \pm 0,02)$ од. опт. щільності, ($p < 0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби.

Рівень сіалових кислот на 7 добу перевищував в 1,76 рази величину показника до початку лікування, відповідно $(3,52 \pm 0,50)$ ммоль/л проти $(2,0 \pm 0,3)$ ммоль/л, ($p < 0,05$), на 14 добу лише в 1,16 рази, відповідно $(2,31 \pm 0,40)$ ммоль/л проти $(2,0 \pm 0,3)$ ммоль/л, ($p > 0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби.

Отримані показники динаміки білків ГФЗ свідчать про те, що максимальний руйнівний ефект на тканину ГА після ін'єкції тріамценолону та бетаметазону відбувається протягом перших 7 днів, з поступовим зменшенням виразності ефективної дії до 21 доби.

Інтратуморальному лікуванню тріамценолоном та бетаметазоном підлягали різні за площею ГА. За одне введення зона активного лікувального впливу складала максимально до $5,0 - 10,0 \text{ см}^2$. Кількість сеансів інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону визначалась індивідуально, в кожному конкретному випадку, розраховувалась в залежності від лінійних параметрів та швидкості росту пухлини, з обов'язковим урахуванням оцінки ефективності попередніх сеансів.

Задовільний результат від лікування відмічений у 112 (95,73 %) пацієнтів, але у 12 (10,26 %) хворих після 3-4 кратних ін'єкцій спостерігалась гіпопигментація шкіри, а в 32 (27,35 %) випадках атрофія підшкірно-жирової клітковини, яка через 10-12 місяців після закінчення лікування повністю відновлювалась.

При 56 ГА, площа яких перевищувала 15,0 см², і лікування яких потребувало декількох сеансів ін'єкцій, останні починали виконуватись від периферії до центру, обов'язково з урахуванням локалізації живлячих судин. Інтервал між сеансами ін'єкцій складав від двох тижнів до 3 місяців, визначався в кожному конкретному випадку в залежності від динаміки зворотного розвитку тканини пухлини.

Серед 117 пацієнтів у яких мініінвазивне лікування ГА відбувалось шляхом інтратуморального введення ТЦ та БМ, у 28 дітей, при локалізації судинних утворень на кінцівках, терапія була доповнена місцевою пресією тривалість якої визначалась індивідуально, з урахуванням інволютивних змін в тканині пухлини. Тензійна фіксація давлучої прокладки в середньому складала (12,0±1,0) діб після кожного введення препаратів.

З метою оцінки ефективності тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей, проведено порівняння термінів одужання із групою пацієнтів, у яких мініінвазивний спосіб лікування ГА обмежувався лише інтратуморальним введенням ТЦ та БМ. Виявлено, що одужання в групі дітей, у яких інтратуморальне введення ТЦ та БМ було доповнено місцевою пресією тканин ГА, відбувалось в 1.17 рази швидше.

Малоінвазивне лікування ГА шляхом інтратуморального введення триамценолону та бетаметазону дозволяє досягти задовільних косметичних та функціональних результатів у 95,73 %, що дозволяє розглядати його в якості альтернативи хірургічного висічення пухлини, при якому виникають технічні труднощі через важкість видалення дифузних та неінкапсульованих новоутворень без ризику пошкодження оточуючих тканин і виникнення кровотеч.

З урахуванням визначених критеріїв включення пацієнтів в групу дітей для проведення пропранолтерапії було долучено 129 дітей, у яких в 65,4 % локалізація пухлин була на естетично важливих ділянках голови, шиї, критичних зонах та при розташуванні ГА на вісцеральних органах.

Найбільша кількість 300 (49,84 %) обстежених пацієнтів припадала на вік від 1 до 6 місяців, пухлини яких відносились до інфантильних ГА.

Лікування пропранололом складалось з двох фаз: стаціонарної та амбулаторної. Програма лікування пропранололом відбувалась із суворим дотриманням розробленого протоколу обстеження пацієнтів. В групі дослідження тривалість лікування складала від 5 до 8 місяців (в середньому $6,5 \pm 0,5$ місяців). Клінічно значимих побічних ефектів при застосуванні пропранололу не зафіксовано.

В групі дітей, які отримували терапію пропранололом, було 10 пацієнтів із вісцеральною локалізацією судинних пухлин, в тому числі 5 хворих з множинними ГА печінки. Вік пацієнтів складав від 7,5 місяців до 3-х років. На тлі терапії β – адреноблокаторами в усіх клінічних ситуаціях було досягнуто гарного лікувального ефекту.

Застосування пропранололтерапії, яка була започаткована в клініці з 2012 р., в лікуванні дітей з ГА дозволило щонайменше на 15,02 % зменшити кількість оперативних втручань.

На основі отриманих даних був розроблений діагностично–лікувальний алгоритм лікування ГА у дітей. Формування діагностичного алгоритму починали з ретельного збору та аналізу анамнезу захворювання. Оцінювали терміни появи скарг, пов'язаних із ГА, їх характерні особливості, враховуючи при цьому спадковий та акушерський анамнез, проведені попередні лікувальні заходи спрямовані на ліквідацію ГА. При аналізі перинатального анамнезу у дітей з ГА враховувались терміни гестації. Було виявлено, що більшість 546 (90,69 %) дітей народились доношеними в термін 38-41 тиждень. Лише 50 (8,32 %) пацієнтів з ГА склали групу недоношених, які були народжені в терміни до 37 тижнів гестації.

Серед 602 пацієнтів, які були залучені в дослідження у 271 (45,02 %) визначені фактори обтяженої спадковості, серед них у 114 (42,06 %) наявність ГА фіксувалась у батьків та близьких родичів, у 101 (37,27 %) дітей

зустрічались дані про існування серцево-судинної патології в спадковому анамнезі, у 56 (20,67 %) анамнез був обтяжений по онкологічній патології.

З загальної групи пацієнтів було зареєстровано 702 (82,21 %) ГА поверхневого (дермального) розташування, а в 152 (17,79 %) випадках пухлини локалізувались в підшкірно – жировій клітковині.

Особливості меж судинного утворення свідчило про активність росту пухлини: нечіткі, що визначали швидко ростучу пухлину в стадії проліферації, зустрічались в 536 (62,76 %) випадках на відміну від 318 (37,24 %) ГА з чіткими межами, що свідчило про більш стабільний стан судинного утворення.

Характер поверхні ГА оцінювався як рівний або горбистий, останній є важливою клінічною ознакою активного росту пухлини. Серед всіх випадків рівна поверхня ГА визначалась у 308 (36,07 %) пухлин, а горбиста в 546 (63,93 %), наявність пульсації харчуючи судин була відмічена у 61 (7,14 %) ГА. В 113 (53,55 %) випадках локалізація ГА визначалась в різних ділянках голови. В периферійному відділі обличчя було локалізовано 21 (23,08 %) ГА, а в центральному – 70 (76,92 %) ГА, які через загрозу формування важких ускладнень та функціональних порушень, потребували невідкладного початку лікувальних заходів.

Метод УЗД в режимі кольорового доплерівського картування застосовувався для вивчення ефективності впливу конкретного методу лікування на швидкість зниження показників кровотоку в тканині пухлини.

При порівнянні судинних показників між пацієнтами, яким інтратуморально вводився тріаценолон та бетаметазон (І група) та хворим, у яких в якості лікувального заходу застосовувався пропранолол (ІІ група), через 1, 3, 6 місяців після початку лікування з'ясовано, що зниження показників кровотоку ГА через 1 місяць після початку лікування визначалось в обох групах порівняння, але як через 1 місяць так і через 3 та 6 місяців спостерігались більш виразні їх зміни в І групі, пацієнтам якої інтратуморально вводився ТЦ та БМ.

Отже, наявність ГА у дитини є необхідною умовою для прийняття одного із наступних важливих рішень: 1. вибір тактики ведення хворого (спостерігати ↔ лікувати); 2. визначення показів до початку терапії; 3. вибір методу лікування.

Застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ГА, який базувався на класифікаційних ознаках судинних пухлин, дозволило у 586 (97,34 %) пацієнтів досягти добрих та задовільних онкологічних, функціональних і косметичних результатів лікування.

Загалом, невеликий відсоток інволюції ГА, відносна рідкість сприятливого перебігу патології дозволяють зробити висновок про доцільність раннього початку лікування.

З метою запобігання психологічних розладів, а також проблем із зовнішністю, лікарі рекомендують раннє позбавлення від ГА у дітей.

Високий відсоток розповсюдженості ГА у дітей, відсутність єдиного універсального методу лікування, що пов'язано з різноманітністю їх клінічних форм зумовлює актуальність будь яких досліджень з цієї проблеми, яка лишається актуальною в залежності від клініко-морфологічної форми пухлини та обраної тактики лікування, вибір якої досить утруднений: з одного боку, швидким її прогресуючим ростом, а з іншого боку, існуючими даними про певну вірогідність спонтанної регресії в процесі росту дитини.

Визначення лікувальної тактики у дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації повинно проводитись в кожному випадку індивідуально, виключаючи безпідставне очікування можливого регресу пухлини.

Вибір методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей повинен базуватись на класифікаційному алгоритмі пухлини в залежності від її клініко-морфологічних ознак.

Ключові слова: гемангіома, діагностика, мініінвазивне лікування, пропранолол, алгоритм.

ANNOTATION

***Konoplitskiy D.V.* Modern approaches to diagnosis and treatment of children with hemangiomas.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» on specialty 222 – «Medicine». Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov, MOH of Ukraine, Vinnytsia, 2020.

The work is devoted to the problem of early diagnosis, treatment and prevention of recurrences of hemangiomas at children.

The research is based on the results of a retrospective and prospective analysis of the treatment of 602 patients of different ages and gender, which comprised altogether 854 focuses of hemangiomas of different localization.

The highest number 496 (82.39 %) of the examined patients was of infant (1 to 12 months) and before pre-school (1 to 3 years) age.

In general, the distribution of patients by gender was - F/ M = 1.76: 1. An analysis of the surveyed patients according to the place of residence revealed an increasing in 1.41 times among the urban population. In most cases, 372 (61.79 %) were identified by their parents immediately after birth, as evidenced by the obtained data.

During the anamnesis examining of the patients whose parents sought medical attention for the presence of HA at children, the following risk factors, which define the tendency to developing of vascular tumors in the ante-, intra-, and postnatal periods, were revealed.

Anemia of pregnant women (47.84 %) and burdened obstetric-gynecological anamnesis (36.38%) were most frequently determined, the following factors were less frequently observed: anomalies of accouchement activity (25.91 %),

intrauterine fetal hypoxia (21.93 %), mothers age over 35 (16.94 %) and SARS during pregnancy (13.95 %).

During the analysis of the perinatal history at children with HA, the terms of gestation was considered. It was found that the majority of 374 (62.13 %) children were born at gestational age of 32-36 weeks. Only a small proportion of children, 21 (3.49 %), were born preterm during the gestation at 32 weeks or less.

Birth by caesarean section was performed in 30.39 % (183 pregnant) cases. From 602 children, 7 (1.16 %) patients had birth weight <2 kg, 123 (20.43 %) were born with a weight of 2.0 - 2.5 kg, 472 (78.41 %) had a weight more than 2.5 kg.

Live tissues of experimental animals (combs of roosters and liver) were used to study the mechanism of development of vascular tumors and search for new methods of treatment, which in their structure of the vascular bed and thermophysiological properties correspond to the structure of HA of the skin at children.

All animals were divided into 3 groups: I (5 birds) - intact birds that made up the comparison group; II (5 birds) - morphological research of the crests, which was held in 7 days after the injection of triacenolone + betamethasone (TC + BM); III (5 birds) - morphological research of the crests, which were carried out in 14 days after the injection of TC + BM.

No pathological changes were observed on the injection site and in the surrounding tissue area in 24 hours. The scar was formed in the form of soft fibrous tissue without deformation of the crest on the 7th day. Necrosis of the part of the endothelial cells in histological preparations, mucoid edema of all layers of the vessels wall and the intermediate substance were observed in 7 days during the TC + BM injection.

In the particular vessels infiltrates in the walls of vessels were determined mainly from histiocytes with admixture of lymphocytes and eosinophils, formation of young fibroblasts, endothelial detachment, disorganization of the muscular layer of vessels with reactive inflammatory changes in the periphery. Blood clots of the hyaline type were determined in the vessels of small caliber, in the large vessels there were mixed blood clots with the beginning of organization.

Reactive changes (vasculitis) were noted in the vessel walls. Morphologically, on the 14th day, most of the vessels were sclerosed, surrounded by loose stringy fibrous tissue. Inflammatory infiltration at this time was almost undetermined and was represented only by lymphocytes.

Morphological studies of liver tissue, as models of hemangioma, have shown that after the injection of a mixture of triamcinalone and betamethasone, a foci of collicative necrosis occurs, where vessels are one of the targets for drug action. Demarcation and encapsulation of the foci of necrosis occurs quickly and is clearly determined already on the 7th day.

At the same time, after the combined action of triamcinalone and betamethasone in combination with the action of pressure, a more evident inflammatory reaction is observed, which is productive by nature, as well as a deeper lesion of the dense tissues of the liver (portal tracts), located outside the area of direct action of the drugs.

Experimental studies of local effects on TC + BM tissues on the vascular tumor model have have been provided as the basis for intratumoral administration of drugs in the minimally invasive treatment of HA in children. The choice of triamcinalone and betamethasone was due to their ability to form a foci of local inflammation and antimetabolite properties to reduce the processes of neovascularization and proliferation.

The results of inpatient and outpatient treatment of 117 children (81 girls and 36 boys) with HA of external localization, who were registered at the pediatric surgery clinic of the VNMU named after M.I. Pirogov, have to be analysed according to the treatment of intratumoral injection of TC + BM.

42 patients were rural residents and 75 were urban residents. Serum was the study material, in which seromucoid levels as a marker of acute phase proteins on the 7th, 14th and 21st days after intratumoral injection of a mixture of triamcetonolone and betamethasone was determined by the colorimetric method.

In order to monitor the effectiveness of the minimally invasive treatment, determine the number of intratumoral sessions of triamcetonolone and betamethasone, except visual assessment, planimetric tumor sizes were determined and the dynamic of the level markers of acute phase inflammatory (GFZ) (seroucoic acid and seroucoic acid) as the indicator of HA tissue damaging.

The level of seromucoids on the 7th day exceeded 4 times the value of the indicator before the start of treatment, respectively (0.72 ± 0.05) units of optimal density against (0.18 ± 0.02) units of optimal density, ($p < 0.05$), on the 14th day exceeded 1.78 times, respectively, (0.32 ± 0.04) units of optimal density against (0.18 ± 0.02) units of optimal density, ($p < 0.05$), reaching almost the normal level up to the 21st day.

The level of sialic acids on the 7th day exceeded 1.76 times the value of the indicator before the beginning of the treatment, respectively (3.52 ± 0.50) mmol / l against (2.0 ± 0.3) mmol / l, ($p < 0.05$), on the 14th day only 1.16 times, respectively (2.31 ± 0.40) mmol / l against (2.0 ± 0.3) mmol / l, ($p > 0.05$), reaching almost the normal level up to the 21st day.

Obtained indicators of the dynamics of HFZ proteins indicate that the maximum destructive effect on the HA tissue after the injection of triamcetonolone and betamethasone occurs within the first 7 days, with a gradual decreasing in the distinction of effective action up to the 21 day.

HA with different areas were subject to intratumoral treatment with triamcnenolone and betamethasone. The area of active therapeutic effect was up to maximum of 5.0 - 10.0 cm² per one administration. The number of sessions of the intratumoral administration of triamcnenolone and betamethasone was determined individually, and in each case was calculated on the basis of linear parameters and tumor growth rate, with the necessary consideration of effectiveness assessment of the previous sessions.

A satisfactory treatment outcome was observed in 112 (95.73 %) patients, but in 12 (10.26 %) patients after 3-4 multiple injections, hypopigmentation of the skin was observed, and in 32 (27.35 %) cases the atrophy of subcutaneous fat tissue, which is fully restored in 10-12 months after the end of treatment.

At 56 HA with the area more than 15.0 cm², and which required several sessions of injection, the latter began to be performed from the periphery to the center, with the necessity taking into account the localization of the feeding vessels. The interval between injection sessions ranged from two weeks to 3 months, determined in each case depending on the dynamics of the reverse development of the tumor tissue.

Among 117 patients in whom the minimally invasive treatment of HA was heled by intratumoral injection of TC and BM, at 28 children, with localization of vascular formations on the extremities, the therapy was supplemented by local press, which duration was determined individually, taking into account the involuntary changes in tumor tissue. The tension fixation of the pressure gasket averaged (12.0 ± 1.0) days after each drugs injection.

In order to evaluate the efficiency of tensiohormonosclerosive treatment of hemangiomas in children, a comparison of the recovery terms was held with the group of patients at whom the minimally invasive method of treatment of HA was limited only by intratumoral injection of TC and BM. It was found that recovery in

the group of children whose intratumoral injection of TC and BM was supplemented by local press of HA tissues was 1.17 times faster.

Minimally invasive treatment of HA by intratumoral administration of triamcnenolone and betamethasone allows to achieve satisfactory cosmetic and functional results in 95.73 %, which allows to consider it as an alternative to surgical excision of the tumor, in which there are technical difficulties occur due to the difficulty of removal of diffuse and unencapsulated neoplasms without the risk of damage to surrounding tissues and bleeding.

Taking into account the defined criteria for inclusion of patients in the group of children for the propranolol therapy, 129 children were included, in 65.4 % of the localization of tumors were in aesthetically important areas of the head, neck, critical areas and at the location of HA on the visceral organs. The highest number 96 (74.42 %) of the examined patients, were aged from 1 to 5 months, whose tumors were defined as infantile HA.

Propranolol treatment consisted of two phases: inpatient and outpatient. The program of treatment with propranolol was strictly followed by the developed patient examination protocol. In the research group, the duration of treatment was from 5 to 8 months (in average 6.5 ± 0.5 months). There were no clinically relevant side effects with propranolol.

In the group of children who were the receiving propranolol therapy, there were 10 patients with the visceral localization of vascular tumors, including 5 patients with multiple HA of liver. Patients' age ranged from 7.5 months to 3 years old. The good therapeutic effect was achieved in all clinical situations on the basis of β -adrenoblocker therapy.

The use of propranolol therapy, which has been started in the clinic since 2012, the number of surgical interventions in the treatment of children with HA has been reduced at least for 15.02 %.

On the basis of the obtained data, a diagnostic - therapeutic algorithm for the treatment of HA at children was elaborated. The formation of the diagnostic algorithm was begun with a careful collection and analysis of medical history. The terms of occurrence of complaints related to HA were evaluated, their specific features, taking into account the hereditary and obstetric history, the previous medical measures aimed HA elimination. The terms of gestation were taken into account during the analysis of perinatal history in children with HA. It was found that most of 546 (90.69 %) children were born full term within 38-41 weeks. Only 50 (8.32 %) patients with HA comprised a preterm infant who were born within 37 weeks of gestation.

Among 602 patients who were involved in the research, 271 (45.02 %) have identified factors of impaired heredity, among them at 114 (42.06 %) the presence of HA was recorded in parents and close relatives, at 101 (37.27 %) children there were data about the cardiovascular pathology in hereditary history, 56 (20.67 %) history was with the oncological pathology.

From the general group of patients 702 (82.21 %) HA of superficial (dermal) location were registered, and in 152 (17.79 %) cases the tumors were localized in subcutaneous fat.

The features of the localization of vascular formation testified to the activity of tumor growth: the unclear ones that determined the rapidly growing tumor in the stage of proliferation, met in 536 (62.76 %) cases unlike 318 (37.24 %) of HA with clear borders, that indicated about more stable state of vascular formation.

The surface character of HA was evaluated as flat or hilly, the latter is an important clinical sign of active tumor growth. Among all cases, the flat surface of HA was determined in 308 (36.07 %) tumors, and hilly in 546 (63.93 %), the presence of pulsation feeding vessels was noted in 61 (7.14%) of HA. In 113 (53.55 %) cases, the localization of HA was determined in different areas of the head. 21 (23.08 %) of HA were localized in the peripheral part of the face, and in the central -

70 (76.92%) of HA, which, due to the threat of severe complications and functional disorders, required immediate start of medical measures.

The ultrasound Doppler mapping method was used to study the effectiveness of the effect of a particular treatment method on the rate of decrease in blood flow in tumor tissue.

During the comparison of the vascular parameters between patients who were administered triacenolone and betamethasone intratumoral (group I) and patients who received propranolone (group II) as a treatment measure, was found that in 1, 3, 6 months after the start of treatment that there was a decrease HA blood flow in 1 month after the start of treatment was determined in both comparison groups, but as in 1 month and so in 3 and 6 months more marked changes were observed in group I, patients whose intratumoral injections were TC and BM.

Therefore, the presence of HA in a child is a necessary condition for making one of the following important decisions: 1. choosing a patient management tactic (observe ↔ treat); 2. determination of indications before the beginning of therapy; 3. choice of treatment method.

The use of the offered diagnostic-therapeutic algorithm of HA, that based on the classification features of vascular tumors, allowed 586 (97.34 %) patients to achieve good and satisfactory oncological, functional and cosmetic results of treatment.

In general, the small percentage of involution of HA, the relative rarity of a favorable course of pathology suggest to make a conclusion about the expediency of early treatment.

In order to prevent psychological disorders as well as appearance problems, doctors recommend early HA removing at children.

The high percentage of prevalence of HA in children, the lack of a single versatile treatment method, which is related to the diversity of their clinical forms, makes the relevance of any research on this problem, which remains actual depending on the clinical and morphological form of the tumor and the choice of treatment tactics, which option is enough difficult: on one hand, its rapid progressive growth, and on the other hand, existing data on a certain possibility of spontaneous regression in the process of a child growth.

Determination of therapeutic tactics in children with hemangiomas of external localization should be held in each case individually, excluding the unreasonable expectation of a possible tumor regression.

The choice of the method of treatment for external hemangiomas in children should be based on the tumor classification algorithm, depending on its clinical and morphological features.

Key words: hemangioma, diagnosis, mini-invasive treatment, propranolol, algorithm.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Фомін О. О. Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів / О. О. Фомін, Д. В. Коноплицький, Л. В. Фоміна // Хірургія дитячого віку. – 2011. – № 1 (30), Т. 7. – С. 50-51.

2. Дмитрієв Д. В. Нові підходи до вивчення площі поверхневих функціональних та анатомічних об'єктів в анестезіології та хірургії дитячого віку / Д. В. Дмитрієв, Д. В. Коноплицький, В. П. Янович // Клінічна хірургія. – 2015. - № 1. – С. 55-57.

3. Коноплицький Д. В. Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей / Д. В. Коноплицький // Молодий вчений. – 2015. – №2 (17), Частина 6. – С. 618-622.
4. Погорілий В. В. Власний досвід курації дітей із судинними пухлинами печінки / В. В. Погорілий, О. Г. Котенко, В. С. Коноплицький, Д. В. Дмитрієв, О. О. Калінчук, Д. В. Коноплицький // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 1 (81). – С.91-95.
5. Фомін О. О. Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей / О. О. Фомін, Д. В. Коноплицький, О. О. Калінчук // Хірургія дитячого віку. – 2017. – №1 (54). – С. 52-57.
6. Коноплицький Д. В. Мініінвазивне лікування гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Хірургія дитячого віку. – 2019. – №1 (62). – С. 11-17.
7. Konoplitskyi D. V. Minimally invasive treatment of hemangiomas at children by injection of triamcinolone and betametason. / D. V. Konoplitsky, O. O. Fomin, K. D. Dmitriiev // East European Science Journal /. – 2019. – № 12 (52). – С. 7-16.
8. Рибальченко В. Ф. Еволюція лікувальної стратегії гемангіом у дітей та внесок вітчизняних науковців / В. Ф. Рибальченко, П. С. Русак, Д. В. Шевчук, І. Г. Рибальченко, Д. В. Коноплицький // Хірургія дитячого віку. – 2020. – №1 (66). – С. 64-71.
9. Патент на винахід № 112114, Україна, МПК А61В 10/00, А61В 5/103, А61В 5/107, G01В 11/00, G06Т 7/60. Спосіб визначення площі гіпералгезії післяопераційної рани у дітей / Дмитрієв Д. В., Коноплицький В. С., Янович В. П., Димчина Ю. А., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 201412085; заявл. 10.11.14 ; опубл. 25.07.16, Бюл. № 14.
10. Патент на корисну модель № 20742, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики рецидивів гемангіом у дітей / Коноплицький В. С., Довгань І. П., Фомін О. О., Фоміна Л. В., Якименко О. Г., Півторак В. І., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний

медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200608041; заявл. 17.07.06; опубл. 15.02.07, Бюл. № 2.

11. Патент на корисну модель № 32654, Україна, МПК А61К 31/00, А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В. (Україна), заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200800291; заявл. 08.01.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.

12. Патент на корисну модель № 32655 Україна, МПК А61К 31/60, А61В 17/00. Спосіб тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200800292; заявл. 08.01.08; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.

13. Патент на корисну модель № 36021 Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб комбінованого лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200806253; заявл. 12.05.08; опубл. 10.10.08, Бюл. № 19.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

14. Чорненький Д. О. Спосіб лікування гемангіом у дітей / Д. О. Чорненький, Д. В. Коноплицький, Н. Ю. Ткачук // Матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (5-6 квітня 2007 р.). – Вінниця. – 2007. – С. 197.

15. Коноплицький Д. В. Експериментальне обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука - 2009» (10-11 грудня 2009 р.). – Полтава. – 2009. – С.62-64.

16. Коноплицький Д. В. Обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом в експерименті / Д. В.

Коноплицький, Д. М. Лисун // Матеріали VII міжнародної студентської науково-практичної конференції «Перший крок в науку - 2010» (8-9 квітня 2010 р.). – Вінниця. – 2010. – С. 209.

17. Фомин А. А. Экспериментальное изучение действия триамценолона и бетаметазона на нервно-мышечный комплекс / А. А. Фомин, Д. В. Коноплицкий // Материалы конгресса Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии (19-21 декабря 2010 г.). Москва. – 2010. – С. 424.

18. Коноплицький Д. В. Вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на периферійні нерви в експерименті / Д. В. Коноплицький // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (17-18 травня 2011 р.). – Вінниця. – 2011. – С. 77-78.

19. Сафонюк Л. В. Ультрасонография в диагностике гемангиом наружной локализации у детей / Л. В. Сафонюк, А. А. Фомин, Д. В. Коноплицкий А. Г. Якименко, В.С. Коноплицький, Н. П. Довгаль // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (23-27 травня 2011 р.). Судак. – 2011. – С. 134-135.

20. Коноплицький Д. В. Оптимізація методів лікування дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації / Д. В. Коноплицький // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (18-18 квітня 2012 р.). – Вінниця. – 2012. – С. 51.

21. Коноплицкий Д. В. Лечение гемангиом внешней локализации у детей с помощью Пропранолола / Д. В. Коноплицкий, А. А. Калинчук // Материалы VI научно-практической конференции по детской хирургии с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (23-24 мая 2013 г.). – Минск. – 2013. – С. 431-433.

22. Коноплицький Д. В. Місцеве лікування гемангіом поверхневої локалізації у дітей з використанням тріамценолону / Д. В. Коноплицький //

Матеріали конференції «Ургентна педіатрична хірургія та урологія» (26 грудня 2014 р.). – Миколаїв. – 2014. – С. 95-97.

23. Дмитрієв Д. В. Опіод-індукована гіпералгезія під час післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей з гемангіомами / Д. В. Дмитрієв, Д. В. Коноплицький // Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції «Сучасні аспекти надання хірургічної допомоги дітям» (22 січня 2015 р.). – Житомир «Полісся». – 2015. – С. 182-183.

24. Konoplitskyi D. Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children / D. Konoplitskyi // Materiały z konferencji II Ukraino-Polskie Dni Chirurgii Dziecięcej (12-13 Październik 2018). – Lublin. – 2018 – С. 65.

25. Боднар Б. М. Сучасні технології в лікуванні кавернозних гемангіом у дітей / Б. М. Боднар, О. Б. Боднар, П. С. Русак, С. В. Рибальченко, Д. В. Коноплицький, Р. Ю. Рандюк // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 115-116.

26. Коноплицький Д. В. Значення дослідження білків гострої фази запалення в лікуванні гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 123-124.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП	26
РОЗДІЛ I. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ПОНЯТЬ ПАТОЛОГІЇ ТА ПІДХОДІВ ДО МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ (огляд літератури за темою та вибір напрямків досліджень).....	33
1.1 Сучасне визначення поняття гемангіоми у дітей	33
1.2 Епідеміологія гемангіом у дітей та фактори ризику розвитку гемангіом у дітей	34
1.3 Сучасні погляди на розвиток гемангіом у дітей та їх класифікаційні ознаки	36
1.4 Інволюція гемангіом у дітей	39
1.5 Сучасні методи діагностики та лікування гемангіом у дітей	41
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	52
2.1 Загальна характеристика експериментальних досліджень	52
2.2 Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів	56
2.3 Загальна характеристика клінічних досліджень	59
2.4 Методи дослідження	67
РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ІНТРАТУМОРАЛЬНОГО СКЛЕРОЗУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ НА МОДЕЛІ ГЕМАНГІОМИ	72
3.1 Морфологічне обґрунтування методу місцевого ін'єкційного гормоносклерозуючого лікування на моделі гемангіоми в експерименті	72
3.2 Морфологічне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів	83

РОЗДІЛ IV. МІНІІНВАЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ІНТРАТУМОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ТРІАМЦЕНОЛОНУ ТА БЕТАМЕТАЗОНУ	88
РОЗДІЛ V. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ МЕТОДОМ ПРОПРАНОЛОЛТЕРАПІЇ	108
РОЗДІЛ VI. МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРВАСКУЛЯРНИХ УТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ	129
6.1 Визначення ефективності мініінвазивних методів лікування ГА	132
6.2 Покрокова будова діагностичного алгоритму у дітей з ГА	135
6.2.1 Визначення площі гемангіоми	139
6.2.2 Інструментальне дослідження гемангіом.....	147
6.3 Покрокова будова лікувального алгоритму у дітей з ГА	152
6.3.1 Класифікаційні ознаки лікувального алгоритму ГА у дітей	153
6.4 Порівняльний аналіз результатів лікування дітей з ГА	157
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	163
ВИСНОВКИ	179
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	182
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	183
ДОДАТКИ.....	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БМ – бетаметазон

ГА – гемангіома

ГФЗ – гостра фаза запалення

ЕКГ - електрокардіограма

ІГ – інфантильна гемангіома

ВГ – вроджена гемангіома

ТЦ – триамценолон

GLUT-1 – глюкоза транспортер-1

PHACES синдром – Posterior fossa anomaly – аномалії задньої черепної ямки, Hemangioma – гемангіома, Arterial anomalies – аномалії артерій, Cardiovascular anomalies – серцево-судинні вади, Eye anomalies – аномалії очей, sternal clefting – розщеплення грудини та/або supraumbilical raphe надпупковий шов.

Ved – кінцева діастолічна швидкість кровотоку

Vps – пікова систолічна швидкість кровотоку

IR – індекс резистентності

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гемангіомою (ГА) вважають доброякісне судинне новоутворення, розповсюдженість якої досягає 45,7 % від всіх пухлин, а у новонароджених є найбільш частою пухлиною цього періоду і може зустрічатись у чверті популяції [60]. Не дивлячись на свою доброякісність, ГА нерідко на початку свого росту мають швидкий, а іноді блискавичний ріст, особливо в перші місяці життя дитини [122]. При цьому ГА, у яких відсутня капсула, агресивно проростають оточуючі тканини, що призводить до їх руйнування, спричиняючи як косметичну, так і функціональну шкоду [5, 25, 75]. За останні 25-30 років на території України та східної Європи спостерігається стрімке зростання кількості ГА на 50 % [3, 16, 59]. Не менше 10 % ГА носять деструктивний характер [87]. Не зважаючи на обізнаність з даною проблемою широкого кола лікарів, значну частоту розповсюдженості захворювання, помилки в діагностиці, особливо в періоді новонародженості, можуть досягати 15 % [27, 204].

Особливо швидке збільшення ГА спостерігається в перші місяці життя дитини [134, 223].

Вітчизняними авторами здебільшого визнається факт спонтанної регресії 10-15 % ГА, який найбільш вірогідний після першого півріччя життя, а також у віці від 7 до 12 років [99]. Після першого року життя та в наступні 5-15 років, шляхом регресії розповсюдженість ГА знижується до 1,5 %. Нажаль, перспективи кожної конкретної ГА не визначені, ступінь інволюції варіабельна, а її фінал не завжди естетично задовільний [84, 109].

У випадках швидкого росту та критичних локалізацій ГА очікувальна тактика і неадекватний вибір методу лікування можуть призвести до розвитку важких косметичних дефектів, функціональних порушень і навіть до виникнення критичних станів [10, 44, 85].

Процес лікування ГА завжди займає багато часу, приносячи великі неприємності дітям і, крім того, вимагають значних матеріальних затрат. Це одна із актуальних проблем, яка потребує свого подальшого рішення [8, 50, 64, 103].

Наявність на сьогоднішній день великої кількості методів лікування ГА свідчать про відсутність єдиного загальноприйнятого тактичного підходу, а їх різноманіття ускладнює вибір способу лікування конкретного хворого [47, 96, 123, 203]. В останній час великі надії на успішність в лікуванні ГА відводять інтратуморальному введенню гормональних препаратів, однак багато питань, які пов'язані з їх місцевим застосуванням залишаються невирішеними [71].

Актуальність та клінічна значимість даної патології визначається значною розповсюдженістю ГА у дітей, а також і тим фактом, що на сьогоднішній день, відсутня єдина думка щодо основних питань етіології, патогенезу, класифікації та вибору оптимальної тактики лікування [6, 92, 140].

Зважаючи на коло визначених невирішених проблем, питання діагностики та лікування ГА до теперішнього часу лишається актуальною медико-соціальною проблемою хірургії дитячого віку, що визначило мету та задачі дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану виконання науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії "Розробка та вдосконалення сучасних технологій діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічних захворювань у дітей", № державної реєстрації – 0118U003918.

Мета дослідження - покращити результати лікування гемангіом у дітей на основі розробки нових та удосконалення відомих діагностично-лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити ранні анамнестичні, клінічні та діагностичні критерії судинних гіперплазій у дітей на основі аналізу клініко-анамнестичних особливостей, а також визначення факторів, що сприяють їх розвитку.

2. Дослідити характер деструкції та регенерації біологічних тканин на моделі гемангіоми під впливом інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону на основі аналізу експериментальних даних, вивчення макро- і мікропрепаратів, в тому числі біоптатів.

3. Визначити механізм та активність руйнівного ефекту тканини гемангіоми при інтратуморальному введенні тріамценолону та бетаметазону як самостійного методу лікування, так і в комбінації із способом місцевої пресії на судинну пухлину.

4. Порівняти ефективність мініінвазивних методів лікування гемангіом, в тому числі складної анатомічної локалізації, на основі ультразвукового дослідження динаміки показників пухлинного кровотоку.

5. Визначити оптимальний термін початку лікування гемангіом на основі розробки алгоритму мультидисциплінарних аспектів діагностики та лікування судинних пухлин у дітей різного віку.

Об'єкт дослідження – перебіг гемангіом у дітей під впливом різних методів лікування.

Предмет дослідження – динаміка морфологічних змін моделі гемангіоми. Особливості медикаментозного, мініінвазивного та хірургічного лікування гемангіом в дитячому віці, оцінка результатів лікування.

Методи дослідження.

1. Клінічні: вивчення скарг батьків та пацієнта, анамнезу хвороби, об'єктивне обстеження.

2. Лабораторні (загальний аналіз крові, сечі; біохімічні дослідження сироватки крові) з метою виявлення порушень гомеостазу в організмі дитини, визначення рівня сіалових кислот та серомукоїдів як біохімічних маркерів гострої фази запалення.

3. Інструментальні методи:

а). УЗД із доплерографією живлячих судин з метою оцінки змін кровообігу в тканині пухлини;

б). СКТ з метою визначення динаміки змін площі гемангіом внутрішніх органів в перебігу лікування судинних пухлин.

4. Експериментальні методи:

а). вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологічну структуру печінки експериментальних щурів;

б). вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологічну структуру півнячих гребенів в експерименті.

5. Метод математичного моделювання для абстрактної візуалізації та визначення площі гемангіом.

6. Методи морфологічного дослідження (мікроскопію забарвлених гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу OLYMPUS BX 41 при збільшеннях у 100 та 200 разів. Для картування на екрані монітору кольорового зображення препаратів використовували відеоплату захвату «Leadtek WinFast VC 100». Зображення отриманих даних обробляли за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3»).

7. Методи оцінки результатів лікування судинних пухлин.

8. Методи статистичної обробки результатів дослідження з метою обробки та визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна дослідження. На основі аналізу експериментальних даних, теоретичних розрахунків та клініко-морфологічних досліджень розширено існуючі наукові дані щодо лікування гемангіом у дітей, які дозволяють зруйнувати тканину пухлини, зберігаючи при цьому цілісність здорових тканин.

Експериментальні дані науково обґрунтовані та підтвержені морфологічними дослідженнями довели, що локальна інтратуморальна гормонотерапія є специфічним фактором, який дозволяє руйнувати клітини та судини гемомікроциркуляторного русла, не пошкоджуючи при цьому

анатомічну цілісність нервових структур та фібро-архітектоніку колагенових волокон.

На основі математичного моделювання розпізнавання та візуалізації форми біологічних об'єктів розроблений та запроваджений в практику метод визначення динаміки змін площі гемангіоми для оцінки ефективності лікування.

Доведена ефективність неселективного β -блокатора пропранолола в якості препарату першої лінії при лікуванні гемангіом, в тому числі складної анатомічної локалізації, у дітей під контролем рівня білків гострої фази запалення в сироватці крові та динаміки показників кровотоку в пухлині.

Створений алгоритм лікування пацієнтів з гемангіомами різної локалізації, що об'єднав в собі весь комплекс первинного та поглибленого обстеження, динамічного контролю за тканиною пухлини в залежності від її фази розвитку, стабільності перебігу, чітко визначив чинники для вибору методу лікування даної категорії хворих.

Розроблено алгоритм діагностики та лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей в залежності від її фази розвитку, стабільності перебігу та локалізації.

Практичне значення отриманих результатів.

Застосування комплексного підходу до визначення основних чинників розвитку та перебігу судинних пухлин дозволить стандартизувати методи діагностики, тактику лікування та програму реабілітації у дітей із гемангіомами різної локалізації.

На основі математичного моделювання розпізнавання та візуалізації форми біологічних об'єктів встановлено, що властивість кривих Безьє дозволяє здійснювати інтуїтивно зрозуміле управління параметрами кривої в інтерфейсі, що дозволяє чітко визначати площу гемангіом із контурами будь якої складності.

Встановлено, що хімічні властивості тріамценолону та бетаметазону при їх інтратуморальному введенні сприяють зупинці росту судинної

пухлини, що може бути використаним в етапному мініінвазивному лікуванні гемангіом у дітей.

Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм у пацієнтів із гемангіомами з урахуванням індивідуальних особливостей їх локалізації та перебігу дозволить визначити необхідність, терміни та методи лікування в кожному клінічному випадку.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження, визначені шляхи вирішення поставленої наукової задачі, критерії оцінки отриманих результатів. Дисертантом проведено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційного дослідження. Автор самостійно підібрав та проаналізував наукову та інформаційно-патентну літературу за темою дослідження. Дисертантом виконано весь обсяг експериментальних досліджень, пов'язаних з морфологічними змінами під дією тріамценолону та бетаметазону на моделі гемангіом у щурів та півнів. Дисертант самостійно провів формування груп спостереження, аналіз, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів клініко-лабораторних та інструментальних обстежень хворих. Автор особисто брав участь в обстеженні та лікуванні понад 85 % пацієнтів основної та контрольної груп. Дисертант є співавтором наукових розробок, публікацій та патентів за темою наукового дослідження. Автор особисто написав всі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені на: VII міжнародній студентській науково-практичній конференції "Перший крок в науку - 2010" (Вінниця, 2010), міжнародному конгресі "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" (Москва, 2010); II Міжнародній науково-практична конференція молодих вчених (Вінниця, 2011); науково-практичній

конференції "Актуальні проблеми ультразвукової діагностики" (Судак, 2011); III Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених Вінниця, 2012); науково-практичній конференції «Ургентна педіатрична хірургія та урологія» присвяченої 55-річчю організації дитячої хірургічної служби Миколаївської області (Миколаїв, 26 грудня 2014); Україно-Польській конференції "Дні дитячої хірургії" (Львів, 2017); XXIV з'їзді хірургів України (Київ, 2018); конференції II Польсько-Українські дні дитячої хірургії (Люблін, Польща, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових робіт: 8 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК України (1 з них – у виданнях, що індексуються науково-метричними базами), 13 у вигляді тез та доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій. Отримано 1 патент України на винахід та 4 патенти України на корисну модель, на підставі яких оформлено 1 нововведення, яке внесено до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 220 сторінках друкованого тексту та складається з наступних розділів: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури. Роботу ілюстровано 24 таблицями та 67 рисунками. Список літератури містить 241 найменування, в тому числі - 127 кирилицею, 114 латиною.

РОЗДІЛ I. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ПОНЯТЬ ПАТОЛОГІЇ ТА ПІДХОДІВ ДО МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ.

(огляд літератури за темою та вибір напрямків досліджень)

1.1 Сучасне визначення поняття гемангіоми у дітей.

Одним із перших, гемангіому (ГА), як окремий вид патологічного утворення під терміном "ангіома" виділив в 1863 р. R. Virchow, розділивши її за клінічними та макроскопічними ознаками на капілярні, кавернозні та рацемозні [98, 241]. Але терміном "гемангіома" і сьогодні традиційно багато фахівців необгрунтовано визначають велику кількість різних судинних уражень різноманітної локалізації, які за своєю біологічною сутністю та морфологічною будовою не є ГА [2, 149, 233].

Численні сучасні дослідження свідчать, що за своєю будовою, перебігом обмінних процесів та гістохімічними властивостями ГА визначаються як доброякісні локалізовані пухлини з патологічною проліферацією та гіперплазією ендотеліальних і опасистих клітин, перицитів, фібробластів, макрофагів, з фазою гіперцелюлярного росту та тривалою фазою інволюції [104]. Для ГА, особливо в перші 3 місяці, притаманний прогресивний ріст, при цьому у недоношених – в 2 рази швидше [52]. Якщо кількість ГА в цей період складає 2,5 %, то до кінця першого року життя їх кількість збільшується до 10,1-10,5 % [99, 100, 105].

Патогенез ГА повністю не з'ясований [195]. Проведені дослідження з'ясували, що причиною її виникнення є утворення та розростання кровоносних судин: можливо виникнення дефектів на 8-10 тижні гестації або формування патологічних судин із ендотеліальних прекурсорів. Під час постнатальної фази проліферації ГА виділяє клітинні маркери ангіогенезу, а інгібітор ангіогенезу – тканинний інгібітор металлопротеїнази-1 в цей період не виділяється [213, 217]. У недоношених дітей розвиток ГА можливий через незрілість судинної системи. Для ГА характерна переважна локалізація на

обличчі, до 70 %, із типовим розташуванням в зонах злиття ембріональних бугрів, наявністю "малих судинних міток" при народженні в 20-25 % спостережень, множинними ушкодженнями у 15-20 % дітей [17, 19, 20, 24]. Кількість спостережень множинних ГА у дітей досягає 25 % [54].

Спадковість при виникненні ГА спостерігається в 4 – 10 % спостережень [44, 177].

1.2 Епідеміологія гемангіом у дітей та фактори ризику розвитку гемангіом у дітей.

Статистичні дані останніх років свідчать про значну поширеність судинних новоутворень, загалом складаючи від 4 до 10 % у доношених новонароджених, а в щелепо-лицьовій області і шиї зокрема – 68-74 % [7, 9, 171]. За даними Українського центру по наданню допомоги дітям з вродженими та набутими захворюваннями щелепно-лицьової області ГА тканин обличчя склали 65 % патології [39]. На фоні всіх доброякісних пухлин щелепно-лицьової ділянки, ГА займають перше місце за поширенням і складають до 90 % всіх новоутворень, а в 12,4 % відрізняються схильністю до свого швидкого прогресуючого росту [17, 77]. В США ГА спостерігаються у 10-12 % немовлят, у співвідношенні дівчата/хлопчики 3:1 [185, 189]. У недоношених дітей з масою тіла до 1000 г частота виникнення ГА зростає до 20-22 % [20, 160, 218]. За даними австралійських дерматологів, ГА зустрічаються частіше у дівчат з низькою масою тіла, які народились до 37 тижня вагітності переважно шляхом екстракорпорального запліднення [161].

Аналіз термінів появи ГА показав, що біля $\frac{1}{3}$ із них з'являються одразу після народження, а в 12 % пухлини виникають через 4-8 тижнів після народження, при цьому у дівчат в 2-5 разів частіше ніж у хлопчиків [112, 156].

Найбільш висока захворюваність, від 3 до 10 %, спостерігається у дітей європеїдної раси, а найбільш низька серед представників негроїдної раси [4, 43, 202].

Доведено, що в віддалених термінах перебігу вагітності існують достеменно визначені фактори ризику виникнення ГА, а саме: плацентарна недостатність, загроза викидня, медикаментозне збереження вагітності, багатоплідна вагітність, обвивання пуповини; анемія під час вагітності, прееклампсія, внутрішньопорожнисті інвазивні діагностичні методи, вік матері старше 35 років [186]. Зазначені чинники об'єднані єдиною ланкою, які поєднують всі фактори ризику виникнення ГА – порушення гемодинаміки в плаценті, а внаслідок порушення плацентарної гемодинаміки у плода виникає комплекс змін, що об'єднані терміном «гіпоксія плоду», при якому розвивається ряд фізіологічних реакцій, які спрямовані на компенсацію гіпоксичного стану: тахікардія, зміна тонуусу [46, 91, 151, 167]. При декомпенсації у плода розвивається тканинна гіпоксія, яка є відправним моментом для проліферації капілярної мережі, як компенсаторної реакції, що спрямована на покращення трофіки тканин [179]. Доказом такого пускового моменту є той факт, що частота ГА чітко корелює зі ступенем недоношеності та дефіцитом маси тіла новонародженого [97, 211].

Одним із етіологічних факторів росту ГА є механічне навантаження, що в 10 % сприяють їх деструктивному характеру, та ускладненням в 40 %, а саме: кровотечі (7,5 %), розвиток анемії, гіподинамії, виразкування їх поверхні (21 %), утворення тріщин та трофічних виразок на шкірі в безпосередній близькості від пухлини [16, 19, 32,84]. При розташуванні ГА поблизу життєво важливих органів, через стиснення тканин, пухлина призводить до порушення функції даних анатомічних структур, аж до розвитку в них незворотних патологічних змін [168, 152].

1.3 Сучасні погляди на розвиток гемангіом у дітей та їх класифікаційні ознаки.

Серед існуючих на сьогоднішній день в літературі теорій виникнення ГА, яких нараховується до двох десятків, а саме теорія тканинної потворності, теорія відшнурування, фісуральна, неврологічна, травматична, ембріональна та ін., відсутня єдина загальноприйнята, яка б повністю пояснила виникнення та розвиток судинних пухлин, доказом чого є відсутність відтворюваної моделі ГА [71, 133, 220, 228].

В останній час широкого розповсюдження набула теорія, згідно з якою ГА має екстраембріональне походження із диференційованого плацентарного ангіобласту, підтвердженням якої стали ідентифіковані іммуногістохімічні маркери, спільні для плаценти та пухлинного ендотелію [84, 98, 132].

ГА це дизембріопластична пухлина, розвиток якої продовжується до тих пір, поки не закінчиться повне диференціювання в будові її клітин [163]. В ембріональний період розвиток мікросудин відбувається за рахунок механізму первинного та вторинного ангіогенезу. У виникненні ГА велике значення мають дизембріоплазії, при яких на тлі фізіологічного ангіогенезу відщеплені ангіобластичні елементи починають проліферувати в період ембріонального розвитку або після народження дитини [206].

Існує думка, що ГА виникають в першому триместрі вагітності внаслідок порушення біохімічного контролю над недозрілими клітинами ендотелію. Після народження ці недозрілі клітини починають розмножуватись перетворюючись в ГА [144, 158].

Механізм виникнення та подальшої трансформації ГА повністю не з'ясований. ГА на стадії проліферації, за багатьма ознаками, нагадує капілярну проліферацію, яка спостерігається при гоєнні ран та неоваскуляризацію, яка асоційована з пухлинним ростом, а підвищена ендотеліальна клітинна проліферація може бути наслідком порушення

рівноваги стимулюючих факторів та їх тканинних інгібіторів [34, 35, 108, 121, 143, 146].

До постнатальних факторів, які активують ріст ГА, сучасні дослідники відносять: профілактичні щеплення (88%), масаж (55,6%), фізіотерапевтичні методи лікування (53%), судинні препарати та препарати з вираженим судинним компонентом (71,8%) [46, 48, 80].

Некоректне використання номенклатури та класифікаційних ознак ГА сприяють неправильній інтерпретації судинних аномалій, діагностичним помилкам та неадекватному вибору їх лікувальної тактики [7, 27, 86, 205].

Згідно до МКХ-10 всі судинні утворення поділені на два види: судинні пухлини, до яких віднесені інфантильні (дитячі) та вроджені ГА, так як клітини їх капілярного ендотелію володіють вираженою проліферативною активністю; та судинні мальформації, при яких проліферативна активність судинного ендотелію відсутня, а натомість мають місце гемодинамічні порушення [55, 73, 235].

Судинні аномалії, і в тому числі ГА, можуть бути поодинокими (80%) або мультифокальними (20%), розташовуючись при цьому в різних частинах тіла, супроводжуватись ураженнями та ускладненнями різних органів та систем, які в літературі визначені як синдроми Rendu-Oslera-Weber, Sturge-Weber-Dimitri, Kasabach-Merrit, Bean, Maffucci, Von Hippel-Lindau, Klippel-Trenaunay-Weber, Sturge-Weber, Proteus, Servelle-Martorell, CLOVES, PHACE та ін., що викликало плутанину та певну неузгодженість в трактовці результатів діагностики та при виборі методу лікування [69, 141, 169, 184, 197, 240].

Серед вітчизняних хірургів найбільшого поширення до останнього часу мала класифікація, запропонована в 1959 р. С.Д. Терновським, згідно до якої за гістоморфологічними ознаками виділяють прості (капілярні), кавернозні та змішані ГА [38]. Однак, ультраструктурні дослідження довели факт неможливості чіткого розмежування ГА на капілярні та кавернозні [9]. В 1999 р. М. Waner та J.Y. Suen запропонували розділяти судинні аномалії на

ГА і судинні мальформації за їх клінічними та біологічними особливостями [237]. Деякі автори, в 2011 р., запропонували клініко-біологічну класифікацію судинних патологічних утворень, що містить окрему рубрику – судинних гіперплазій (доброякісних проліферацій), яка визначає реактивний пухлиноподібний ріст пухлини, в основі якого проліферація всіх тканин стінки судини, але із домінуючим розвитком ендотелію капілярів, кінцевою реалізацією якого є інволюція утворення [76, 97].

Актуальною та досить вживаною лишається класифікація А.Н. Haggstrom та співав. (2006), яка розподіляє ГА на локальні (90%) та сегментарні, локалізація яких співпадає з еволюційними сегментами черепа, тулуба, шиї та кінцівок [160].

Однак такі розрізнені класифікаційні підходи не дозволяють чітко відокремити суто дитячі ГА, і в тому числі ІГ, від великої кількості існуючих судинних аномалій, що негативно впливає на індивідуалізацію лікування [92, 110].

В 1996 та 2014 рр. Міжнародним товариством по вивченню судинних аномалій (ISSVA) адаптована, прийнята та запропонована J.B. Mulliken та J. Glowacki (1982 р.), біологічна класифікація судинних аномалій, згідно до якої всі судинні аномалії розподілені на пухлини та судинні мальформації [142, 157]. Бінарність схеми класифікації ISSVA дозволяє чітко розокремити всі судинні аномалії на проліферативні пухлинні ураження (ГА) та непроліферативні структурні аномалії (мальформації) [128]. Більшість дослідників вважає, що мальформації існують вже при народженні, але їх клінічні прояви маніфестують пропорційно зростанню дитини, без схильності до інволютивних змін [124]. Зміни в ділянках їх ураження зумовлені не клітинною проліферацією, а гемодинамічними змінами [8].

1.4 Інволюція гемангіом у дітей.

Для ГА зовнішньої локалізації характерна стадійність розвитку. Шапкін В.В. та співав., (2004), виділяють три варіанти «поведінки» ГА, тобто зміни їх характеристик та розмірів з плином часу. Перший – «стаціонарний» варіант, до якого відносяться ГА, які існують з народження та збільшуються прямопропорційно росту дитини, залишаючись в межах однієї і тої ж анатомічної ділянки. Другий варіант – спонтанний регрес пухлини, при якому ГА може "порожніти" з появою білястих ділянок склерозу на поверхні, сплющуватись та, дуже рідко, повністю зникати. Третій варіант «поведінки» ГА – збільшення пухлини, іноді дуже агресивне в 12,4 % випадків, при якому вона збільшується як за своєю площею, так і за об'ємом, випереджаючи зростання та розвиток дитини [17].

Сучасні дослідники виділяють 4 фази розвитку ГА: швидкої проліферації, яка характеризується швидким розвитком пухлини; повільної проліферації, що характеризується уповільненням росту пухлини; стабілізації, при якій відсутній ріст пухлини; інволюції (резидуальних проявів), в фазу якої пухлина може піддаватись зворотному розвитку до 5-12 років [20, 24, 83].

Зазвичай ГА проходять фазу росту (проліферації) – від перших тижнів життя до 3-6 місяців; фазу стабілізації тривалістю 6-12 місяців. Після цього, за умов відсутності попереднього бурхливого неконтрольованого збільшення пухлини в об'ємі, після нетривалого періоду зупинки росту спостерігається фаза повільної регресії (спонтанної повної або часткової інволюції) на протязі 2-10 років [148]. Повна інволюція зустрічається з середньою частотою 10 % на рік. Отже, приблизно 50 % ГА повинно зникати до 5-ти річного віку, 70 % до 7 років, а 90 % до 9 років [198]. Отже значний відсоток ГА, які виявлені одразу після народження, або які з'явилися протягом першого року життя, мають схильність до інволюції. Така характерна особливість є настільки суттєвою, що дозволило виділити даний тип

судинних утворень в окремі нозологічні групи – інфантильна гемангіома (ІГ) (infantile hemangioma), та вроджена гемангіома (ВГ) (congenital hemangioma), яка в свою чергу розділяється на три підгрупи: RICH – схильна до інволюції, NICH – не схильна до інволюції, PICN – часткова інволюція [147, 181, 204, 221].

Частота та розповсюдженість інволюції ГА досить варіабельні, а прогнозувати її дуже складно. Ознаками регресії є поява світлих ділянок шкіри без фіброзу, які з'являються в першу чергу в центрі ГА [41]. Клінічно важливо розпізнати можливі ознаки інволюційного процесу для з'ясування можливостей формування шкіри з нормальною будовою. Приблизно в 50 % у дітей після інволюції ГА мають місце залишкові зміни у вигляді рубців, атрофії надлишкової кількості шкіри, зміни її кольору з ділянками депігментації та телеангіоектазіями, збереження залишкової фіброзно-жирової тканини, які часто потребують хірургічного втручання [33].

Сучасні відомості про частоту інволюції досить суперечливі та значно різняться за даними різних авторів, від 5-15 % до 70-90 % [19]. Деякі автори вважають, що у 30 % немовлят ГА регресують до 3-х років, у 50 % до 5, у 70 % до 7, у 90 % до 9 років [83, 137]. Якщо інволюція не відбулась до 5-6 років, повний регрес ГА не відбудеться [4].

За даними деяких авторів, спонтанній регресії підлягають лише 4-10 % капілярних ГА тільки у доношених дітей [18, 26]. Кавернозні та комбіновані ГА зазвичай не регресують. Однією з ознак переходу капілярної ГА в змішану є поява її випинання в деяких ділянках над рельєфом шкіри [13, 15, 43, 232].

В 10-20 % випадків ГА потребують початку лікування вже в проліферативну фазу через свою локалізацію, яка загрожує життю, деструктивний характер зумовлений інтенсивним ростом, розвиток місцевих ускладнень, виникнення грубого косметичного дефекту, який зумовлює психологічну травматизацію батьків, а пізніше і дитини [36, 75, 90].

При повній інволюції морфологічно ГА мають вигляд жмутків із мілких судин з нормальним ендотелієм, що оточені ділянками фіброзно-жирової тканини [196].

Можливість інволюції ГА слугує однією з основних причин різниць в тактиці лікування даної патології у дітей фахівцями різних спеціальностей, як терапевтичних так і хірургічних [194, 219].

Довгий час домінувала тактика "не чіпати та чекати зникнення". На сьогоднішній день точки зору еволюціонують. Для досягнення високої естетики результатів лікування сучасна дитяча хірургія спрямована на повну ліквідацію видимих дефектів до трьох років, а з метою уникнення психосоціальних наслідків до п'яти років [207]. На сьогоднішній день багато фахівців вважають за доцільне відмовитись від очікуваної тактики при ГА зовнішньої локалізації [49, 62, 134]. При цьому зважають на той факт, що хоча ГА і є доброякісними пухлинами, але на початку свого розвитку володіють швидким, агресивним, а іноді блискавичним ростом з руйнуванням оточуючих тканин [5, 213]. Крім того діагностичні критерії можливого самочинного зникнення ГА відсутні, хоча в період інволюції наявні маркери судинної деградації та апоптозу [26, 35, 67, 225, 226].

1.5. Сучасні методи діагностики та лікування гемангіом у дітей.

Основний метод діагностики ГА зовнішньої локалізації у дітей, окрім даних анамнезу – візуалізація, під час якої визначається вузол, що нагадує поверхню полуниці випинаючись над рельєфом шкіри або слизових оболонок (крім капілярних ГА) [164]. Соковитий колір свідчить про внутрішньодермальну локалізацію утворення. При більш глибокій, підшкірній локалізації рельєф та межі ГА втрачають чіткість, колір шкіри над якою звичайний або із синюшним відтінком. В деяких випадках ГА позбавлена рельєфу та представлена плямою. Характерним є підвищення температури тканин в ділянці ГА в порівнянні із симетричною ділянкою тіла

[125]. Основним діагностичним прийомом, крім візуалізації утворення, є симптом «наповнення-спустошення» при пальпації ГА [116, 156].

Клінічно важливою є необхідність відрізнити збільшення ГА з ростом пацієнта від експансивного росту пухлини. Для цього використовують рутинні планіметричні методики, які відрізняються своєю низькою інформативністю та складністю проведення [51, 88, 103, 117].

Наявність у новонародженого 5 та більше ГА потребує додаткового обстеження, так як при цьому часто спостерігається ушкодження внутрішніх органів, особливо печінки [11, 12, 30, 173].

УЗД з доплерографією, в тому числі і пренатальна, на сучасному розвитку медичної науки є обов'язковим методом дослідження ГА у всіх пацієнтів, який допомагає визначити подальшу тактику лікування, що особливо важливо при наявності ознак артеріалізації венозного кровотоку на рівні пухлини [28, 50, 229, 180].

Променева діагностика (УЗД, СКТ, МРТ, рентгеноваскулярне контрастування) використовується для диференційної діагностики серед групи судинних захворювань з метою визначення топографії ГА перед хірургічним втручанням, для уточнення об'єму та глибини ураження і визначення гемодинамічних особливостей судинної гіперплазії [12, 162, 176, 231, 234, 226]. Променеві методи діагностики дозволяють не тільки визначити об'єм ГА та її анатомічну локалізацію, але завдяки можливості денситометрії пухлини проводити диференціальну діагностику з іншими пухлинними утвореннями [102, 138, 150]. Відомо, що щільність ГА близька до щільності більшості м'яких тканин, а це +30-40 НУ, коли, наприклад, щільність лімфангіоми близька до щільності рідинного середовища, тобто від 0 до +15-20 НУ [154, 175].

Метод комп'ютерної капіляроскопії дозволяє визначити та оцінити параметри змін, які відбуваються в мікроциркуляторному руслі на різних стадіях розвитку ГА. Даний метод доцільно використовувати для діагностики судинних гіперплазій та моніторингу ефективності перебігу лікування [39].

Метод дерматоскопії при наявності червоних, червоно-синіх або червоно-чорних лакун без пігментної сітки із різким обривом меж свідчить на користь ГА, та служить неінвазивним тестом при диференціюванні з пігментними новоутвореннями (меланомами) [1, 37, 45, 210].

Морфологічний метод в більшості випадків не належить до необхідних діагностичних заходів. Він зазвичай використовується з метою наукової складової визначення характеру змін в виникаючих або резидуальних вогнищах в зразках тканин, які були видалені при хірургічному лікуванні [162, 239]. З метою диференціювання ГА від злоякісних судинних пухлин визначають високоспецифічні по відношенню до ГА гістохімічні маркери IDO, Glut1, Lewis Y antigen, FCdRII, CD15, CCR6, VEGFR-1 [166,170, 188, 227].

Для локального морфологічного вивчення структури ГА застосовують тонкоголчасту пункційну біопсію [40, 106].

При вирішенні питання про початок лікування ГА або обрання вичікувальної тактики, потрібно враховувати, що безпосередньо 3-5 % від їх загальної кількості становлять безпосередню загрозу для життя дитини, особливо у випадках локалізації пухлинних утворень в зонах критичної локалізації (ніс, рот, око, промежина і т. п.), а також в ситуаціях важких сполучних синдромальних порушень [4].

На сьогоднішній день запропоновано декілька десятків методів лікування ГА, які мають спільні задачі: припинення росту ГА (запобігти подальшому руйнуванню пухлиною оточуючих тканин); ліквідація пухлинного процесу – позитивний онкологічний результат (тканини пухлини зникають повністю, перетворюючись в рубцеву тканину); досягнення найкращого функціонального та косметично вигідного результату [29, 74, 200, 230, 240].

Серед численних методів лікування ГА, які до теперішнього часу лишаються досить стандартизованими, існують хірургічні (локальні) та консервативні (системні, неоперативні) способи [58, 129, 163, 200, 209]. Але

не дивлячись на це у 20 – 35 % результати лікування залишаються незадовільними [47, 66, 137, 182].

До локальних методів лікування ГА відносяться: кріотерапія, як односпрямований метод впливу на тканину новоутворення, так і в поєднанні з факторами підсилення холодового впливу (НВЧ, низькоенергетичне лазерне опромінення), електрокоагуляція, електрозварювання, склерозуюча терапія, лазерна деструкція, рентгенотерапія, емболізація живлячих судин, компресійна терапія, а також безпосереднє інтраопераційне видалення пухлини в повному обсязі або частково (при великих її розмірах та складній анатомічній локалізації) з пластикою шкіри або без неї, транстуморальне прошивання лігатурами і т. п. [73, 111, 182, 215].

Кріотерапія має поверхневий вплив, тому вона застосовується тільки при шкірних формах ГА, часто супроводжується рецидивами [31, 81, 82].

Лікування ГА лазером за останні 10-15 років стало методом вибору завдяки зручності застосування, високій ефективності та певній безпечності лазерних методик, при яких опромінення поглинається не шкірою, а судинами, завдяки чому відбувається їх коагуляція, а епідерміс при цьому зазнає мінімальних пошкоджень [60, 74, 94, 114].

Променева терапія на сьогоднішній день є одним із застарілих методів лікування ГА. Повна ліквідація ГА за допомогою відповідних доз опромінення практично недосяжна. Виникаючі ускладнення (порушення росту, шкірного покриву) не виправдовують цього методу [199].

Магнієве наповнення – метод при якому шматочки чистого магнію багаторазово імплантують безпосередньо в тканину ГА. Таким чином досягається зупинка росту ГА. Методом наповнення можливо лікувати лише об'ємні ГА. Застосування раннього лікування при цьому методі неможливо [127].

Склерозуюча терапія – передбачає вплив на стінки судин ГА різноманітних цитоплазматичних отрут, дія яких призводить до асептичного некрозу тканин, її рубцювання та зникнення пухлини [66, 214, 216]. Однак

метод має негативні побічні ефекти: тривалий період лікування, виражену болючість, формування грубих гіпертрофічних рубців, ділянок гіперпігментації та некрозу тканин, а в деяких випадках призводять до виникнення важких функціональних ускладнень [57, 212].

Мікропінна склеротерапія, яка набуває поширення в останні роки, дозволяє витіснити кров з просвіту судин, забезпечуючи при цьому більш щільний контакт склерозанта та стінки судини, дає можливість уникнути ускладнень та досягати позитивних результатів в тих випадках, коли застосування склерозуючих речовин у вигляді розчину малоефективно, а іноді і небезпечно [21].

При великих об'ємах ГА застосовують емболізацію живлячих судин пухлини за допомогою етанолу, полідоканолу (Aethoxysklerol); етанол аміну олеату (Oldamsn); *n*-бутіл цианоакрілату (Histoacryl); полівінілу (Ivalon), суперабсорбенту мікросферичного полімеру та ін. [145, 183, 192].

Компресійна терапія, постійна або періодична, є безпечним та ефективним методом лікування будь яких ГА, якщо їх локалізація дозволяє її використання. Лікування полягає в накладанні компресійних пов'язок на ГА на деякий (6-8 годин) проміжок часу або для постійного носіння. Через 1 – 2 місяці ГА може суттєво зменшитись в розмірах, можливо через те, що тиск сприяє запусінню судин, пошкодженню та проліферації ендотелію з тромбозом, що призводить до ранньої інволюції пухлини [70, 89].

Мають місце поодинокі відомості про успішне інтратуморальне введення стероїдів при ГА периорбітальної локалізації та верхньої частини обличчя. Ін'єкції стероїдів пролонгованої дії в тканину ГА в дозі 3-5 мг/кг на 6-8 введень через 1-2 тижня розцінюють як альтернативу пероральному прийому системних кортикостероїдів та хірургічному висіченню, при якому проблемним є видалення дифузних та неінкапсульованих новоутворень без ризику пошкодження оточуючих тканин та виникнення кровотечі [79, 129, 155].

Оперативне лікування ГА полягає в її повному або частковому видаленні. При цьому ризик хірургічного втручання досить високий через сильні кровотечі під час операції, які часто закінчуються різноманітними ускладненнями [32]. Крім того, повне видалення ГА на відкритих ділянках, в зонах складної анатомічної локалізації практично неможливе. Також після операцій, які потребують обов'язкового застосування загальної анестезії, можуть формуватись грубі деформуючі рубці, трофічні виразки, пошкоджуються периферійні нерви, а саме висічення ГА не гарантує відсутності реваскуляризації [209]. Враховуючи недоліки методу та його можливі ускладнення, впровадженням в клініку передових технологій, в теперішній час частка хірургічного висічення ГА не перевищує 1 % [18]. Сучасними дитячими хірургами вважається доцільним застосування хірургічного методу при глибоко розташованих пухлинах, коли існує можливість повного видалення ГА без значного косметичного збитку. Оперативний метод лікування ГА виправданий і у випадках, коли застосування інших методів заздалегідь неефективно, а також тоді коли висічення пухлини може бути проведено у віці 3 – 4 років, за умов існування глибоких підшкірно розташованих розлогих утворень поєднаних з вадами розвитку глибоких судин, або при наявності прилеглих артеріовенозних шунтів [28, 160]. Кращі результати досягаються при виконанні оперативного втручання до 12 місячного віку дитини [196]. Серед хірургічних методик лікування ГА найбільшого поширення набули: операція А.А. Боброва (1900) – перед видаленням ГА її послідовно обшивають по периферії вузловими швами, один за одним, на відстані 1,5-2,0 см від її краю; операція Z. Stierlin (1901) – обшивання ГА по периферії вузловими швами, таким чином, що новий шов накладають між вколом та вколом попередньої нитки із видаленням пухлини через 8-10 днів; операція С.Д. Соколова (1938) – прошивання ГА щільними матрацними швами із захопленням прилеглих тканин на відстані 1,5-2 см від пухлини; операція Krogius (1905) – ГА обшивають по периферії ланцюгоподібним підшкірним кетгутовим швом;

операція Васильєва (1935) - прошивання ГА подвійною лігатурою в двох перпендикулярних напрямках [90, 116, 178]. До недоліків методів прошивання ГА відноситься те, що потрапляння в шов шару шкіри при стягуванні кінців шовного матеріалу, може призвести до некрозу та прорізуванню швів, має місце контакт нитки із зовнішнім середовищем, який може призвести до вторинного інфікування тканин. Крім того необхідність раннього зняття швів не забезпечує тривалого стиснення патологічних судин і тканин, що в свою чергу призводить до зниження ефективності самої лікувальної процедури.

До консервативних відноситься системна терапія за допомогою кортикостероїдів, рекомбінованого інтерферону, β -адреноблокаторів, цитостатиків, блеоміцину, талідоміду, вінкрістіну, аплікацій тимололу при капілярних ГА і т. п. [61, 62, 191, 190, 213].

Глюкокортикоїди особливо ефективні в фазу ранньої проліферації. Їх дія спрямована на гальмування росту пухлини та зменшення її розмірів [172]. При тривалому прийомі кортизону блокуються рецептори, які відповідають за ріст організму, який при відміні кортизону відновлюється. Однак не всі ГА пов'язані з цими рецепторами, тому в 30 % даний метод лікування неефективний. Крім внутрішнього прийому (per os в дозі 5 мг/кг через день по альтернуючій схемі), кортизон застосовують у вигляді мазі, однак при цьому виникають численні ускладнення (від місцевих до загальних), в тому числі артеріальна гіпертензія, катаракта, діабет, стеатоз печінки та затримка росту. Тому подібне лікування застосовують в якості додаткового засобу при станах, які безпосередньо загрожують життю [87, 208, 238].

Інтерферонотерапія індукує ранню інволюцію великих ГА, але ускладнюється розвитком гемолітичної анемії, лейкопенії, міалгії, пульмоніту та нефриту [108, 132].

Ефективність вінкрістіну близька до 100% в режимі дозування 0,05-1,0 мг/м² інфузійно 1 раз на тиждень з початковими ознаками інволюції після 3

тижнів лікування. Однак даний метод хіміотерапії ускладнюється мієлотоксичністю, закрепами та болями в нижній щелепі [67, 87].

Циклофосфамід в якості монотерапії або в комбінації із преднізолоном та інтерфероном-альфа 2а має високу ефективність, але його застосування пригнічує діяльність спинного мозку, викликає токсичне ураження печінки, спастичну дисплегію, лихоманку та патологію судин сітківки [52, 123].

Одним із препаратів вибору при лікуванні ГА у дітей є неселективний β -блокатор пропранолол, що володіє антиангінальним ефектом, випадково відкритим в 2008 р. групою дослідників дитячої клініки Бордо (Франція) [217]. Виділяють 3 лікувальних періоди пропранололу, внаслідок інгібіції ГА, пригніченню ангіогенезу та підвищенню вазоконстрикції: початковий - зміна кольору та щільності пухлини на протязі 1-3 днів від початку прийому препарату, за рахунок звуження судин ГА, внаслідок якого в ній зменшується наповнення кров'ю; проміжний – призупинення росту пухлини; довготривалий – регресія пухлини на протязі 2 місяців [67, 81, 222]. Крім того у пропранололу існують вагомні переваги перед гормоно-, інтерферонотерапією та вінкрістіном, а саме: багатовекторний механізм дії; незначна кількість та менша виразність побічних ефектів; можливість відміни; менша тривалість лікування та відносно невелика собівартість препарату [135, 187]. Однак, як будь-який лікарський засіб, пропранолол не позбавлений побічних ефектів: брадікардія, гіпотензія, бронхоспазм, синдром Рейно, шкірно-алергічні реакції, гіпоглікемія які зумовлені редукцією ліполізу, глікогенолізу та глюконеогенезу [159]. Рекомендована доза препарату згідно до європейського патенту та патенту США 2-3 мг/кг/добу за 2-3 прийоми на день не враховує індивідуальні особливості пацієнтів, так як ступінь біотрансформації пропранололу суттєво відрізняються у різних хворих. В зв'язку з цим, призначення однакової дози препарату, трансформує концентрації, які відрізняються одна від одної в 10 – 20 разів. Це пов'язано з метаболізмом пропранололу, в якому приймає участь ізофермент цитохрому В-450 CYP2D6, у якого існує генетичний поліморфізм, і який не дозволяє

досягати 100 % ефекту у всіх хворих [67]. Вся популяція містить повільні, швидкі та нормальні матаболізатори, а в результаті мутації гена CYP2D6 може виникнути відсутність синтезу цього ферменту, з утворенням дефектного білка, який не має активності, або активність його значно знижена. Розповсюдженість повільних метаболітів серед різних етнічних груп значно різниться. Так, у європейської слов'янської популяції, вони зустрічаються в 5 – 10 %. Навіть при нормальному рівні метаболізму пропранололу його тривале застосування призводить до зменшення біотрансформації препарату, що супроводжується подовженням періоду полуелімінації, відповідно до якої повинна скорочуватись частота прийому або зменшуватись доза до $1/4-1/2$ від початкової. Таким чином, до стартового визначення активності CYP2D6 необхідне для визначення індивідуального режиму дозування [201, 206].

Рекомендується уникати застосування препарату у новонароджених першого тижня життя, в зв'язку з їх схильністю до спонтанної гіпоглікемії в адаптаційному періоді [193, 224]. Лікування пропранололом необхідно розпочинати тільки після обстеження та консультації у кардіолога, а початок титрування дози відбувається тільки в умовах педіатричного стаціонару [136]. Не дивлячись на ефективність застосування неселективних β -адреноблокаторів, в 50 % випадків потрібно застосування комбінованого лікування ГА з різними видами деструкції [30, 85, 129, 200].

Сучасний аналіз вибору лікувальної тактики показує, що максимальний ріст ГА відбувається в перші 5-6 тижнів життя дитини, при цьому пухлина подвоює свій розмір протягом перших 2-х місяців незалежно від свого початкового розміру та морфологічної будови, в межах своєї анатомічної ділянки [5, 95]. Глибокі ГА з'являються пізніше та схильні до більш тривалого росту, що вимагає необхідність пролонгованого спостереження за ними. Стадія стабілізації росту ГА викликана тим, що імунологічне розпізнавання судинного фенотипу ГА активує фактори апоптозу, які починають домінувати над факторами проліферації, за рахунок чого ріст ГА

сповільнюється і починається її інволюція. Якщо пацієнт потрапляє до лікаря до 5-ти місячного віку, коли ГА, в більшості випадків, закінчує свій ріст, а лікування вже не може вплинути на її розміри та можливі ускладнення, в тому числі виразки та стійкі дефекти шкіри. Із цього витікає логічне припущення, що ростучі ГА потребують невідкладного початку лікування [83, 153].

Аналіз сучасних вітчизняних та закордонних літературних джерел переконливо засвідчує той факт, що на сьогоднішній день універсального метода лікування ГА у дітей немає і бути не може, через велику різноманітність їх будови. Очевидним та беззаперечним лишається той факт, що підвищити результати лікування можливо лише при індивідуальному його підборі для кожного пацієнта. За останній період часу вектор лікувальних тенденцій від оперативних видалень пухлиноподібних утворень все більше стає орієнтованим на малоінвазивні методи лікування. Індивідуальна програма лікування ГА, яку розробляє фахівець перед початком лікування, повинна враховувати декілька напрямків його наслідків, а саме онкологічну, функціональну та косметичну ефективність, що на сьогоднішній день є актуальною та невирішеною проблемою дитячої хірургії. Будь який із запропонованих численних методів лікування ГА при своєму застосуванні має відповідний відсоток невдач та ускладнень. Тому основним напрямком сучасного лікування є індивідуальний підбор метода, при якому даний відсоток є мінімальним. Отримані в останні роки обнадійливі результати при застосуванні мініінвазивних методів лікування, таких як лазерна коагуляція, пропранололтерапія та інші, може призвести до того, що в найближчому майбутньому більшість дитячих хірургів будуть надавати перевагу саме таким відносно безпечним, мініінвазивним та високоефективним методикам. За останнє десятиріччя медицина досягла значних успіхів, тому результат лікування напряму залежить від кваліфікації, знань та досвіду лікаря.

Крім того, з урахуванням факту можливої інволюції ГА, всі запропоновані на сьогоднішній день медикаментозні або інструментальні методи їх лікування потребують чіткого визначення свого місця в загальній лікувальній тактиці, яка ще далека від свого остаточного вирішення.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методологія даного наукового дослідження складалась із двох напрямків - експериментального дослідження та клінічної частини, які дозволили об'єднати отримані дані. Обрані методи досліджень базувались, в першу чергу, на своїй високій інформативності, легкій відтворюваності та практичній значимості, що дозволяє їх практичне застосування на різних етапах проведення лікувальної програми, яке безсумнівно, є актуальним та важливим для клінічного застосування в практиці дитячого хірурга.

2.1 Загальна характеристика експериментальних досліджень.

На сьогоднішній день відсутня експериментально відтворюєма модель ГА. В сучасній доступній літературі нами не знайдено експериментальних досліджень, які були б присвячені морфологічному вивченню ефективності інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону при судинних пухлинах. В зв'язку з цим була проведена експериментальна частина дослідження на біологічних моделях судинної пухлини – курячих гребенях та печінці щурів, які за своєю будовою найбільше відповідають ГА капілярного та кавернозного типів. Певні відмінності гістологічної будови курячих гребенів, печінки щурів та ГА не дозволяють механічно повністю перенести отримані дані в клініку, однак основні співвідношення між ефективністю різних видів лікування можуть бути застосованими на практиці [66, 165].

У відповідності до поставлених завдань нами проведено два розділи експериментальних досліджень, метою яких було:

1. Експериментальне обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей.

Для цього виконали дві серії експериментальних досліджень, які проводили відповідно Європейській конвенції про захист хребетних тварин, з дотриманням основних правил належної лабораторної практики GLP (1981) та Закону України про захист тварин від жорсткого поводження (№ 1759-VI від 15.12.2009). Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 5 від 23 травня 2019 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально – правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всіх тварин, як в період двотижневого карантину, так і в період експерименту утримували в умовах віварію на стандартній дієті. Вживання рідини не обмежували. Стан здоров'я та вік експериментальних тварин визначався ветеринаром.

Перше дослідження виконували на лабораторних щурах. За 30 хвилин до виконання оперативного втручання тваринам, які не отримували напередодні їжі, проводили премедикацію внутрішньом'язовою ін'єкцією: анальгін 50 % - 10 мг/кг + атропіну сульфат 0,1 % - 0,2 мг/кг + аміназин 2,5 % - 0,5 мг/кг. Для проведення наркозу застосовували внутрішньом'язову ін'єкцію каліпсола з розрахунку 6 мг/кг. Після введення в наркоз всім піддослідним тваринам виконували гоління операційного поля та обробку шкіри розчинами антисептиків.

Для вивчення можливостей лікування ГА ін'єкційним методом синтетичних кортикостероїдних препаратів (тріамценолон, бетаметазон), із підсиленням їх дії місцевою компресією, та дослідження фібробластичних процесів у тканині печінки, як моделі ГА (їх клітини однаково реагують на різні температурні та хімічні режими), було проведено експериментальне дослідження на 30 щурах, попередньо розділених на дві однакові групи (табл. 2.1). Ліва доля печінки (*lobus hepatis sinister*) щура найбільш крупна із всіх чотирьох, каудальним краєм межує з шлунком, а вентральніше розташовується хвостата (спігелева) доля. Зважаючи на величину та певне її крайове виокремлення саме ліва доля печінки щурів була обрана при експериментальному дослідженні.

Таблиця 2.1.

Розподіл тварин по групам

Групи щурів	Вплив на тканину печінки	Термін виведення тварин з експерименту	Кількість тварин
1	Ін'єкція триамценолону + бетаметазон	7 доба	4
		14 доба	4
		21 доба	4
2	Ін'єкція триамценолону + бетаметазон та місцева компресія тканини печінки	7 доба	4
		14 доба	4
		21 доба	4

Дослідження виконували на базі віварію науково-експериментальної клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Всі тварини утримувались в умовах віварію при режимі 12 годинного світлового дня з довільним доступом до води та їжі. Маса тіла складала ($250,0 \pm 30,0$) г. В першій групі (12 щурів) тканину печінки піддавали ін'єкції триамценолону + бетаметазон, в другій групі (12 щурів) – ін'єкції триамценолону + бетаметазон та місцевій компресії. Контролем була печінка шести інтактних щурів.

Всім тваринам під загальним знеболенням 5 % розчином каліпсоу виконували верхньосерединну лапаротомію. Після виділення лівої бокової долі печінки безпосередньо в товщу її тканини тонкою голкою, в напрямку від периферії до центру, вводили триамценолон (15 мг) та бетаметазон (3 мг). Додатково, в другій групі експериментальних тварин на місце ін'єкції триамценолону та бетаметазону, накладали кліпсу-стискач із індиферентного металу (рис. 2.1). Лапаротомні рани зашивали наглухо. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування каліпсоу на 7, 14, 21 добу, після оперативного втручання, а необхідні матеріали (фрагменти печінки які піддавали тензіогормоносклерозуванню) вилучали на гістологічне дослідження.

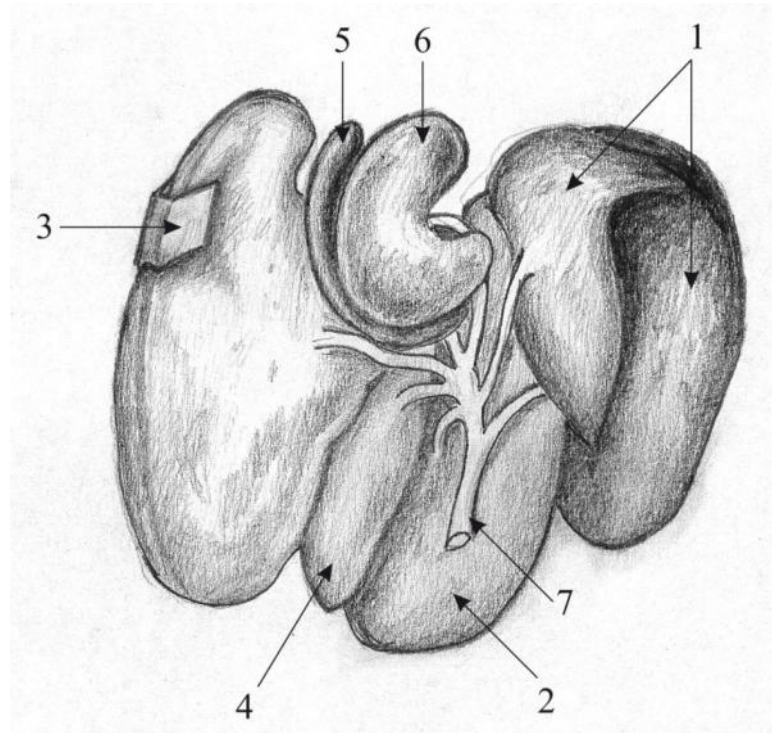


Рис. 2.1. Схема будови печінки щура в експерименті (вигляд з дорзальної поверхні печінки): 1 – права бокова доля; 2 – права центральна доля; 3 – кліпса-стискач на лівій боковій долі; 4 – ліва центральна доля; 5 – хвостова доля; 6 – додаткова доля; 7 – загальна жовчна протока.

Друге дослідження було проведено на півнячих гребнях.

Схожість будови півнячих гребенів та ГА послужило приводом для їх використання в якості моделі вивчення нових шляхів лікування пухлин у дітей. В експериментальній частині роботи у якості моделі ГА ми використали гребенів 15 живих півнів віком 6-8 місяців.

Всі тварини були розділені на 3 групи: I (5 птахів) – інтактні птахи, що склали групу порівняння; II (5 птахів) – морфологічне дослідження гребенів у яких проводили через 7 днів після ін'єкції ТЦ+БМ; III (5 птахів) – морфологічне дослідження гребенів у яких проводили через 14 днів після ін'єкції ТЦ+БМ.

У всіх тварин після введення препаратів щодня здійснювали візуальний контроль за місцем ін'єкції.

Біопсію виконували на 7-у та 14-у добу під загальним знеболенням розчином кетаміну, який вводили внутрішньом'язово (в великий грудний м'яз) в дозі 10 мг/кг живої маси. З метою премедикації використовували розчин 0,1% атропіна в дозі 0,05 мг/кг внутрішньом'язово. За допомогою скальпеля виконували клиноподібну резекцію гребеня, краї рани сшивали. Загоєння відбувалось первинним натягом на 6–7-у добу.

На ін'єкцію препаратів тварини не реагували, одразу після неї формувалась ділянка збліднення в місці введення розміром 2,0 – 3,0 см² (рис. 3.4).

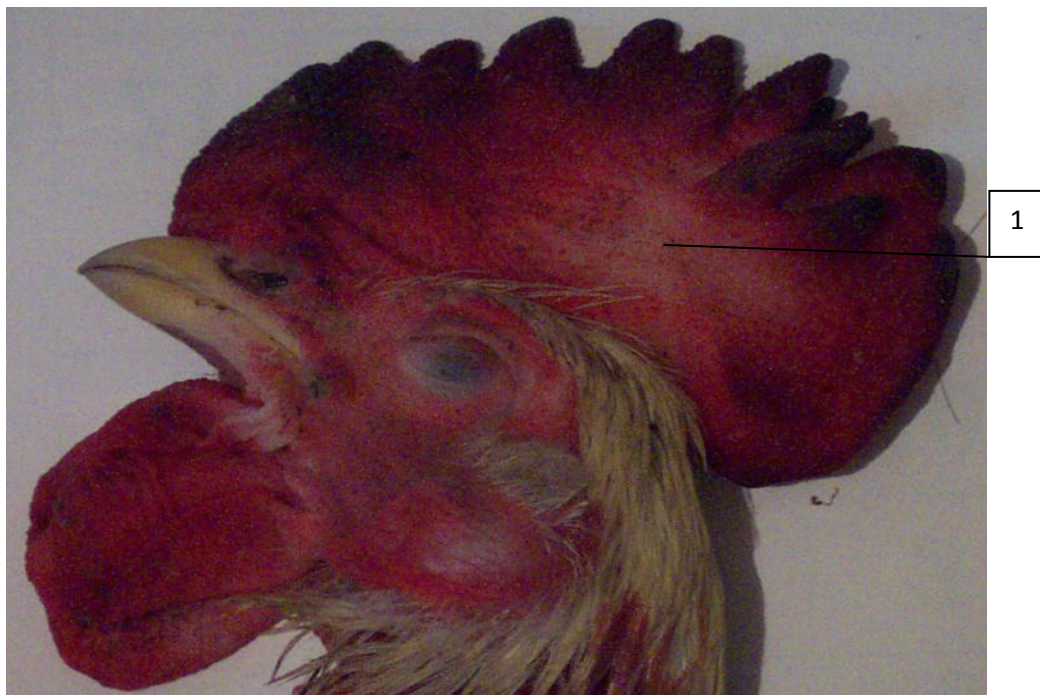


Рис. 3.4. Макропрепарат. Гребінь експериментальної тварини. 1 – загальний вигляд місця ін'єкції через годину після введення препаратів.

2.2 Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів.

Для вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів було проведено експериментальне дослідження на щурах вагою тіла ($250,0 \pm 30,0$) г. Всіх тварин утримували при режимі 12

годинного світлового дня в умовах віварію з довільним доступом до води та їжі. В експериментальній групі (9 щурів) ін'єкції триамценолону + бетаметазон виконували безпосередньо в проекції сідничного нерву. Сідничний нерв, максимальний діаметр якого не перевищує 1 мм, виходить на дорзальну поверхню через сідничну вирізку та розділяється на великогомілковий та малогомілковий нерви. Саме це місце проекції головного стовбура сідничного нерву на шкіру дорзальної поверхні було обране для введення препаратів. При цьому враховувався і той факт, що у щурів головний стовбур сідничного нерву, на відміну від стегнового нерву, розпадається на декілька інших гілочок: шкірний каудальний нерв стегна, соромітний нерв, каудальний гемороїдальний нерв [118]. Такий розсипний тип розгалуження сідничного нерву дозволяє, при проведенні експериментального дослідження, досягти максимально щільного впливу медикаментозного контакту на гілочки периферійних нервів (рис. 2.2).



А

Б

Рис. 2.2. Варіант розташування нервів задніх кінцівок щурів. А – загальний вигляд: 1 – сідничний нерв, 2 – стегновий нерв; Б – розсипний тип розгалуження сідничного нерву. Макропрепарат.

Дозу триамценолону та бетаметазону розраховували згідно з інструкцією до медичного застосування препаратів. Контролем служили гістологічні препарати сідничного нерву з оточуючими тканинами трьох інтактних тварин. Матеріал на гістологічне дослідження вилучали на 7, 14 та 21 добу експерименту (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Розподіл тварин по групам

Група щурів	Вплив на сідничний нерв та оточуючі його тканини	Термін виведення тварин з експерименту	Кількість тварин
1	Ін'єкція триамценолону + бетаметазон	7 доба	3
		14 доба	3
		21 доба	3

Оперованих щурів, у відповідності з протоколом дослідження, виводили з експерименту шляхом передозування каліпсоу на 7, 14, 21 добу експерименту. Виводили з експерименту в кожен термін однакову кількість тварин з кожної серії, по три тварини.

Зрізи печінки, гребенів та сідничного нерву з оточуючими тканинами завтовшки 5-7 мкм фіксованих в 10 % нейтральному формаліні, зневоднених в спиртах та ксилолах, залитих в парафін забарвлювали гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за Ван-Гізоном для виявлення колагенових волокон.

2.3 Загальна характеристика клінічних досліджень.

При формуванні груп дослідження дітей з ГА враховувався факт їх відповідності критеріям включення та критеріям виключення.

Критерії включення:

1. Група консервативного або мініінвазивного лікування – наявність у дитини вроджених та інфантильних ГА, які раніше не піддавались лікуванню; фокальні або системні ураження; вогнища ураження на різних стадіях розвитку та інволюції.

2. Група оперативного лікування – функціональні порушення, незадовільні наслідки інволюції, підшкірна локалізація або комбінована ГА, виразкування поверхні пухлини, кровотеча, на вимогу батьків.

3. Діаметр живлячих ГА судин при УЗД не перевищував 2,0 мм.

Критерії виключення:

1. Наявність активного запального процесу в ділянці пропонуємого лікування.

2. Важкий соматичний стан; аутоімунне або інфекційне захворювання; гостре або хронічне захворювання в стадії загострення; прийом антикоагулянтів, порушення згортання крові.

3. Судинні утворення з гемодинамічними розладами (мальформації).

4. Верифіковані судинні пухлини.

В своїй роботі ми дотримувались Доповненої класифікації судинних аномалій ISSVA (Updated ISSVA classification of vascular anomalies), розділу судинних пухлин (vascular tumors):

- Інфантильна гемангіома (Infantile hemangioma);

- Вроджена гемангіома (Congenital hemangioma);

-- вроджена гемангіома схильна до швидкої інволюції (Rapidly involuting congenital hemangioma – RICH);

-- вроджена гемангіома схильна до часткової інволюції (Partially involuting – PICH);

-- вроджена гемангіома не схильна до інволюції (Noninvoluting congenital hemangioma – NICH);

-Пучкова капілярна ангиома (Tufted angioma);

-Капошиформна гемангіоендотеліома (Kaposiform hemangioendothelioma);

-Веретенноклітинна гемангіоендотеліома (Spindle cell hemangioendothelioma).

Інші, гемангіоендотеліоми, які рідко зустрічаються (Other, rare hemangioendotheliomas):

-- епітеліоїдна (epithelioid), композитна (composite), ретиформна (retiform);

-- поліморфна (polymorphous), пухлина Дабска (Dabska tumor);

-- лімфангіоендотеліома (lymphangioendotheliom) та ін.

-- Набуті судинні пухлини шкіри (Dermatologic acquired vascular tumors):

-- піогенна гранульома (pyogenic granulema);

-- мішенеподібна гемангіома (targetoid hemangioma);

-- гломерулоїдна гемангіома (glomeruloid hemangioma);

-- мікровенулярна гемангіома (microvenular hemangioma) та ін. [233].

Загалом в дослідження включено 602 пацієнта різного віку та статі, у яких в цілому нараховувалось 854 вогнища гемангіом, локалізація яких наведена в табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Розподіл локалізації гемангіом в групі дослідження

Локалізація		Кількість	%
Голова	Скальп	113	13,23
	Лоб	36	4,21
	Верхня повіка	24	2,81
	Нижня повіка	20	2,34
	Ніс	38	4,45
	Вухо	15	1,76
	Щока	48	5,62
	Шия	28	3,28
	Верхня губа	15	1,76
	Нижня губа	12	1,41
	Підборіддя	6	0,70
	Ротова порожнина	Слизові оболонки	2
Язик		2	0,23
Тулуб	Грудна клітка	45	5,27
	Ділянка грудної залози	14	1,64
	Передня черевна стінка	53	6,21
	Спина	78	9,13
Сідниці		8	0,94
Статеві органи та промежина		29	3,40
Кінцівки	Верхня кінцівка	87	10,19
	Кисть	19	2,22
	Нижня кінцівка	59	6,91
	Стопа	19	2,22
Печінка		5	0,59
Селезінка		1	0,12
Легені		2	0,23
Товста кишка		1	0,12
Брижа		2	0,23
Множинні ураження (три та більше елемента)		73	8,55
ВСЬОГО		854	100

Розподіл локалізації ГА обличчя проводили у відповідності до існуючих естетичних одиниць, які відображають його анатомічні межі [126, 174] (рис. 2.3).

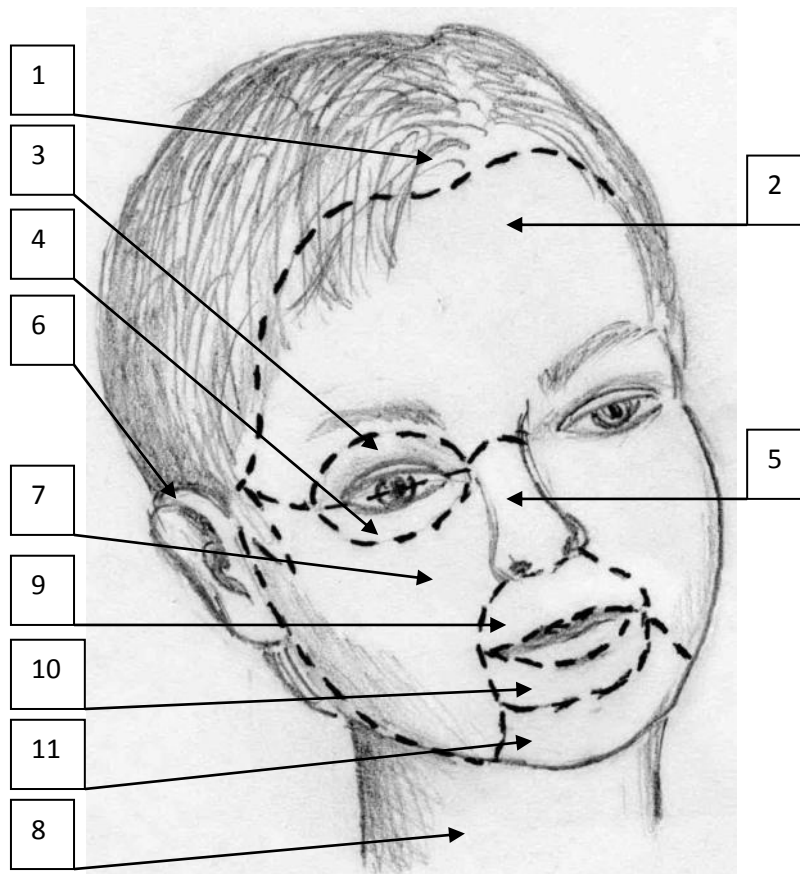


Рис. 2.3. Естетичні одиниці обличчя: 1 – скальп; 2 – лоб; 3 – верхня повіка; 4 – нижня повіка; 5 – ніс; 6 – вухо; 7 – щока; 8 – шия; 9 – верхня губа; 10 – нижня губа; 11 – підборіддя.

Розподіл пацієнтів за періодами дитячого віку проводили згідно до класифікації О.В. Тяжкої, (2008) (табл. 2.4) [115].

Найбільша кількість 496 (82,39 %) обстежених пацієнтів припадала грудний (від 1 до 12 місяців) та переддошкільний (від 1 до 3 років) вік.

Таблиця 2.4.

Віковий склад обстежених дітей

Вік пацієнтів		Кількість пацієнтів	
		абс.	%
Ранній та пізній неонатальний період (0-28 діб)		5	0,83
Грудний вік	1-3 місяців	168	27,91
	4-6 місяців	132	21,93
	7-9 місяців	67	11,12
	10-12 місяців	32	5,32
Переддошкільний вік (1-3 роки)		97	16,11
Дошкільний вік (4-6 років)		26	4,32
Молодший шкільний вік (7-11 років)		33	5,48
Старший шкільний вік (12-17 років)		42	6,98
Всього		602	100

Розподіл пацієнтів за статтю склав Ж/Ч = 1,76:1, деталізація якого представлена на рис. 2.4.

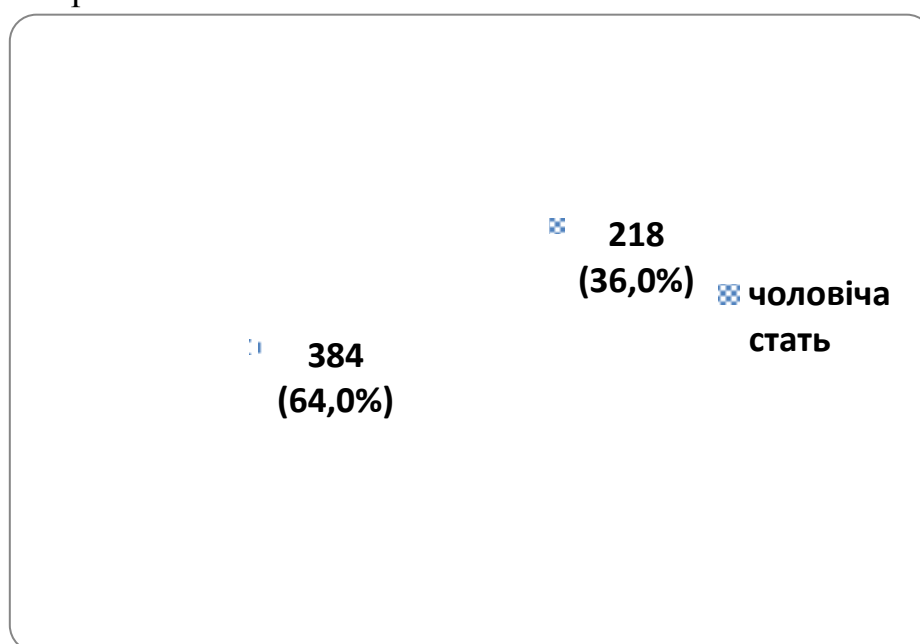


Рис. 2.4. Розподіл обстежених дітей з ГА за статтю.

Аналіз обстежених пацієнтів за місцем проживання виявив переважання в 1,41 рази міських мешканців (рис. 2.5).

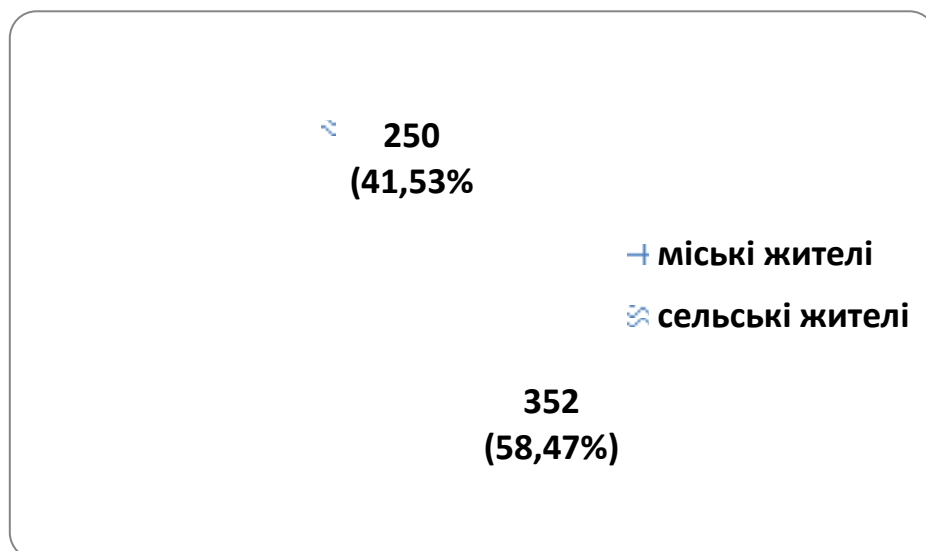


Рис. 2.5. Розподіл обстежених пацієнтів з ГА за місцем проживання.

В таблиці 2.5 редставлений розподіл пацієнтів з ГА в залежності від віку дебюту захворювання.

Таблиця 2.5.

Розподіл обстежених хворих в залежності від віку дебюту захворювання.

Вік дитини на момент дебюту захворювання	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Маніфестація з народження	372	61,79
1-7 днів	40	6,64
8-14 днів	44	7,32
15-21 днів	32	5,33
22-28 днів	6	0,99
1-3 міс	30	4,98
4-6 міс	7	1,16
7-9 міс	3	0,49
10-12 міс	1	0,18
1-3 роки	17	2,82
4-6 років	13	2,15
7-11 років	19	3,16
12-17 років	18	2,99
Всього	602	100

Як свідчать отримані дані прояви захворювання в більшості випадків 372 (61,79 %) визначались батьками безпосередньо після народження. У вигляді слабкої червоної плями, ділянок блідості шкіри за рахунок вазоспазму та у вигляді телеангіоектазії, що є до клінічною ознакою інфантильних гемангіом. За дітьми, що мали симптоми-попередники, проводилось динамічне спостереження, та в подальшому відмічалась поява та ріст судинної пухлини, що в подальшому підтверджувалося імуногістохімічним дослідження. Вроджені ГА відмічалися у 17 пацієнтів (2,8%).

За площею ГА, згідно із класифікацією Т.В. Трапезникова та Писклакова, (2015), розподілялись на три категорії: невеликі – до 1 см², середні – від 1 до 10 см² та великі – більше 10 см², розподіл за частотою яких наведено в табл. 2.6. [112].

Таблиця 2.6.

Розподіл пацієнтів за величиною площі гемангіом.

Розподіл ГА за площею (см ²)	Кількість гемангіом	
	Абс.	%
Невеликі (до 1 см ²)	96	11,24
Середні (від 1 до 10 см ²)	462	54,10
Великі (більше 10 см ²)	296	34,66
Всього	854	100

При вивченні анамнезу пацієнтів, чиї батьки звернулись за медичною допомогою з приводу наявності ГА у дітей, були з'ясовані наступні фактори ризику, що визначали схильність до розвитку судинних пухлин в анте-, інтра- та постнатальному періодах.

Найбільш часто визначали анемію вагітних (47,84 %) та обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (36,38 %), рідше спостерігали наступні фактори: аномалії родової діяльності (25,91 %), внутрішньоутробна гіпоксія плоду (21,93 %), вік матері старше 35 років (16,94 %) та перенесена ГРВІ в період вагітності (13,95 %).

При аналізі перинатального анамнезу у дітей із ГА враховували терміни гестації. Було з'ясовано, що більшість 374 (62,13 %) дітей були народжені в термін гестації 32 – 36 тижнів. Лише невелика частина дітей, 21 (3,49 %), народились недоношеними в терміні гестації 32 тиждень та менше (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Анте- інтра та постнатальний анамнез дітей із гемангіомами

Ознака	Кількість дітей (n=602)	
	Абс.	%
Вік матері старше 35 років	102	16,94
Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез	219	36,38
ГРВІ в період вагітності	84	13,95
Анемія вагітних	288	47,84
Внутрішньоутробна гіпоксія плода	132	21,93
Аномалії родової діяльності	156	25,91
Терміни гестації:		
31 тиждень і менше	21	3,49
32 - 36 тижнів	374	62,13
37 – 40 тижнів	202	33,55
41 тиждень і більше	5	0,83

Розродження за допомогою кесарського розтину було проведено в 30,39 % (183 вагітних) випадків. Із 602 дітей 7 (1,16 %) пацієнтів мали масу тіла при народженні < 2 кг, 123 (20,43 %) народилися з масою тіла 2,0 – 2,5 кг, у 472 (78,41 %) маса тіла була більше 2,5 кг.

2.4 Методи дослідження.

Із групи білків, які виступають в якості маркерів гострої фази запалення (ГФЗ) визначали рівень серомукоїдів та сіалових кислот [53].

Серомукоїд (орозомукоїд, α -1 кислий глікопротеїн) – група глікопротеїнів білків сироватки крові, які є складовою сполучної тканини, і які при її руйнуванні, деградації або пошкодженні надходять в плазму крові. Підвищення вмісту серомукоїдів в сироватці крові свідчить на користь латентної активації будь якого запального процесу, ще до початку проявів клінічної симптоматики, за рахунок того, що патологічний (запальний та некробіотичний) процес перебігає із руйнуванням клітин, внаслідок якого виникають умови виходу вуглеводно-протеїнових комплексів в кров із підвищенням їх концентрації. Завдяки таким властивостям, серомукоїд розглядається в якості гострофазного показника запалення, період життя якого триває до 5 днів, що дозволяє вважати його індикатором виразності запального процесу.

Сіалові кислоти будучи за своїм походженням поліфункціональними сполуками з сильними кислотними властивостями визначають антигенні та рецепторні властивості поверхні клітин, приймаючи участь в їх співдії із вірусами токсинами, гормонами та іншими агентами, відіграючи важливу роль в імунному захисті організму. Збільшення концентрації сіалових кислот відбувається при патологічних станах, перебіг яких супроводжується деструкцією сполучної тканини [119].

Визначення концентрації сіалових кислот в сироватці крові проводили колориметричним методом, згідно із яким безбілковий фільтрат сироватки крові піддають гідролізу, внаслідок якого із складу сіалоглікопротеїдів виділяються сіалові кислоти, які взаємодіючи з оцтовою та сірчаною кислотами за умов підвищеної температури створюють забарвлені сполуки, що змінюють загальний колір розчину, інтенсивність якого залежить від концентрації в ньому сіалових кислот. Апаратне дослідження здійснювали на фотоелектроколориметрі в режимі зеленого світлофільтру.

Визначення рівня серомукоїдів проводили імунотурбодиметричним методом, що заснований на утворенні осаду із деяких білків при додаванні до сироватки крові розчину хлорної кислоти. В ході реакції серомукоїди залишаються в розчині, з якого осаджуються фосфорно-вольфрамовою кислотою. За ступенем помутніння реакційного розчину визначали вміст серомукоїдів в сироватці крові в діапазоні від 0 од. S-H до 15 од. S-H (за Shank та Hoagland) [68].

УЗД тканини ГА виконували на УЗ апараті «PHILIPS HD 11XE» (США), датчик мультичастотний лінійний з частотою 3-12 МГц в режимі енергетичного доплеру, в режимі кольорового доплерівського картування.

Показники кровотоку у тканині ГА на етапах лікування виконували в режимі кольорового доплерівського картування з частотою конвексного датчика 4,0 МГц в режимі реального часу. За даними імпульсно-хвильової доплерометрії у 85 пацієнтів з ГА визначали: V_{ps} – пікову систолічну швидкість кровотоку; V_{ed} – кінцеву діастолічну швидкість кровотоку; IR – індекс резистентності.

Визначення площі ГА зовнішньої локалізації у дітей проводилось шляхом розпізнавання форми візуальних об'єктів математичної абстракції у вигляді кривої Безьє, з системою інтерактивних ознак, які будувались на основі координат контрольних точок кривої Безьє. При цьому, у випадках складної конфігурації анатомічного або функціонального об'єкту, візуальний образ попередньо сегментували на окремі ділянки контуру, який в свою чергу представляли кривою Безьє [22, 23, 63].

Вибір кривої Безьє було зумовлено її властивостями, а саме: безперервність заповнення сегменту між початковою та кінцевими точками; крива завжди розташовується в середині фігури, яка утворена точками, що з'єднують контрольні точки; крива Безьє симетрична, тобто обмін місцями між початковою та кінцевою точками не впливає на форму кривої; масштабування та зміна пропорцій кривої Безьє не порушує її стабільності, так як з математичної точки зору вона «афінно інваріантна»; зміна координат

хоча б однієї із точок призводить до зміни форми всієї кривої Безье; будь-який частковий відрізок кривої Безье також є кривою Безье; ступінь кривої завжди на одну ступінь нижче кількості контрольних точок [101].

При гістологічному дослідженні вилучених зразків, тканину ГА розподіляли за її будовою: капілярна, кавернозна та змішана. Мікроскопію забарвлених гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу OLYMPUS BX 41. Для картування на екрані монітору кольорового зображення препаратів застосовували відеоплату захвату «Leadtek WinFast VC 100». Зображення отриманих даних обробляли за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3».

В складних випадках, для диференційної діагностики між вродженою та інфантильною ГА, проводили імуно-гістохімічне дослідження, де визначали наявність та експресію білка-транспортера глюкози GLUT-1 в біоптатах пухлини. Дослідження проводилось за загальноприйнятою методикою. Наявність білка GLUT-1 є специфічним маркером для інфантильних ГА, не залежно від мітотичної активності, фази росту пухлини та локалізації.

З метою оцінки результатів лікування застосовували серії цифрових фотознімків, які виконували до, на етапі та після лікування, за допомогою цифрового фотоапарату «Sony DSLR – A200» з обов'язковим використанням масштабної мітки.

Розрахункова і статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Office Excel 2003 на персональному комп'ютері.

Для аналізу отриманих результатів досліджень нами застосовано наступні статистичні показники:

-середня арифметична (M), для обчислення середнього рівня варіюючої ознаки (формула 2.1);

-середньоквадратичне відхилення (σ), для оцінювання найімовірнішого відхилення ознаки від її середнього значення (формула 2.2);

-середня похибка середньої величини, тобто помилка репрезентативності (μ), для кількісної характеристики неоднозначності результату вимірювання (формула 2.3);

-t-критерій Стьюдента, для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках (формула 2.4).

$$M = \frac{\sum v}{n}, \quad (2.1)$$

де M – середнє арифметичне;

v – значення окремих варіант;

n – загальне число спостереження;

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}}, \quad (2.2)$$

де σ – середньоквадратичне відхилення;

d – відхилення варіанти від середньої арифметичної ($d = v - M$);

n – загальне число спостереження.

Для малої вибірки (якщо число спостережень (n) менше 30) знаменник дорівнює « $n - 1$ ».

$$\mu = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.3)$$

де μ – середня похибка середньої величини;

σ – середньоквадратичне відхилення;

n – загальне число спостережень.

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}}, \quad (2.4)$$

де t – коефіцієнт вірогідності (критерій Стьюдента);

M_1, M_2 – середнє арифметичне значення у кожній групі спостережень;

μ_1, μ_2 – помилка репрезентативності для кожної групи спостережень.

За умов параметричного розподілу перемінних отримані дані піддавались комп'ютерній статистичній обробці, внаслідок якої визначали: розрахунок необхідної кількості спостережень з визначенням середнього показника (M), критерію вірогідності Стюдента (t), величини середньої стандартної похибки (m). Вірогідність різниці визначали за параметричним критерієм вірогідності Стюдента. Різниця оцінювалась як вірогідна при $p < 0,05$.

Отже, для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження використано поєднання експериментальних та клінічних методів досліджень.

РОЗДІЛ III

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ІНТРАТУМОРАЛЬНОГО СКЛЕРОЗУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ НА МОДЕЛІ ГЕМАНГІОМИ

3.1 Морфологічне обґрунтування методу місцевого ін'єкційного гормоносклерозуючого лікування на моделі гемангіоми в експерименті.

Для вивчення механізму розвитку судинних пухлин та пошуку нових методів лікування використовують живі тканини експериментальних тварин, які по структурі судинного русла та теплофізіологічним властивостям відповідають структурі ГА шкіри у дітей [130, 131, 139].

Для розкриття механізму дії ТЦ+БМ на ГА, враховуючи недостатнє вивчення цього питання, проведений експеримент на моделі судинної пухлини – гребінця живих півнів. При дослідженні гребінців виявлено, що на їх поверхні розташовується безліч сосочкових розростань, вкритих епідермісом, який складається із п'яти зон: базальної, шпичастих клітин, зернистих клітин, блискучої та рогової зон. В кожній зоні визначаються 2–3 шари клітин, будова яких відповідає будові клітин епідермісу шкіри. Основа гребінців представлена фіброзною тканиною, яка поділяється на три зони: – зовнішню, яка утворює основу сосочкових виростів – судинну (капілярну) зону; середню – власне сполучнотканинний шар; внутрішню – фіброзно-жировий шар. Судинна зона за своєю будовою нагадує тканину ГА, оскільки складається із числених судин капілярного типу, що щільно прилягають один до одного та розділені тоненькими стінками з прошарків фіброзної тканини. Капіляри вистелені одним шаром ендотеліальних клітин. Міжсудинний прошарок має вигляд волокнистої фіброзної тканини. Навколо судин в ньому визначається невелика кількість проміжної речовини, яка містить різні клітинні елементи (гістіоцити, лімфоцити, фібробласти). Далі фіброзна тканина набуває характеру щільної, волокнистої та складається із жмуків колагенових волокон, що розташовуються в різних напрямках. На певних

ділянках навколо капілярів визначаються інфільтрати із лімфоцитів, плазматичних клітин, гістіоцитів та поодиноких еозинофілів (рис. 3.1; 3.2).

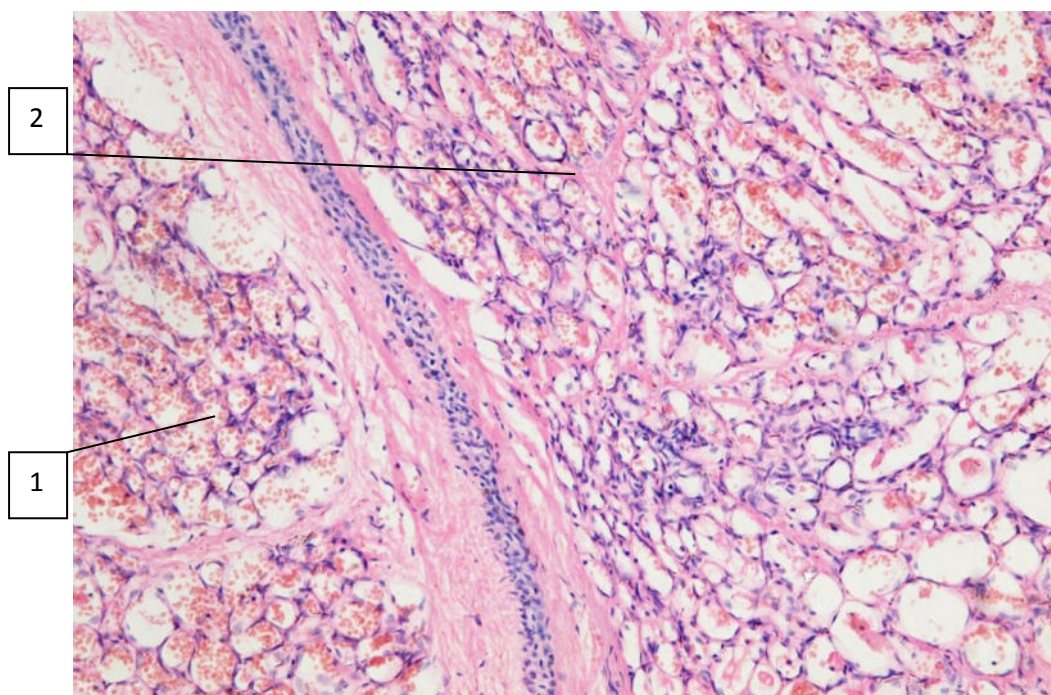


Рис. 3.1. Гістологічна будова півнячого гребеня в нормі, судинна зона. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$. Чисельні судини капілярного типу (1), розділені тонкими прошарками фіброзної тканини (2).

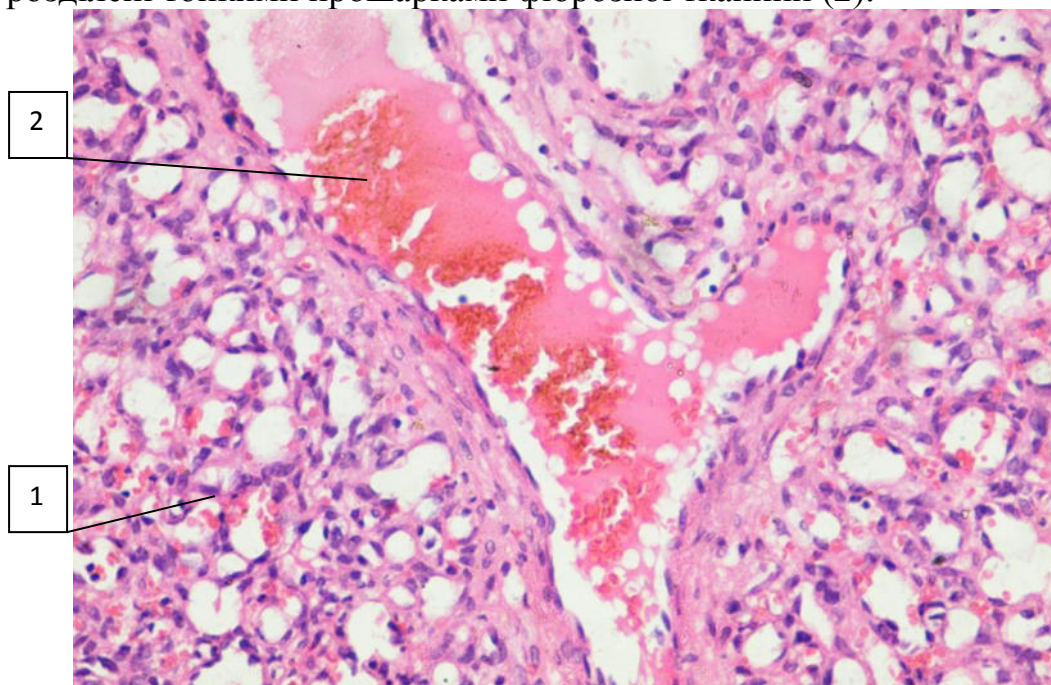


Рис. 3.2. Гістологічна будова півнячого гребеня в нормі, судинна зона. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$. Чисельні судини капілярного типу з набухлим ендотелієм, розділені тонкими прошарками фіброзної тканини (1), ділянка вени (2).

Друга зона (власне сполучнотканинний шар) – складається з двох частин: зовнішньої, що безпосередньо межує із судинною зоною та внутрішньої. Зовнішня частина побудована з пухкої волокнистої сполучної тканини, що містить велику кількість проміжної основної речовини, тонких різноспрямованих колагенових волокон та невеликої кількості клітин (лімфоцитів, гістиоцитів, фібробластів). В пухкій сполучній тканині знаходяться чисельні судини, серед яких переважають капіляри. Крім того, визначаються дрібні артерії та вени. В більш глибоких відділах середнього шару сполучна тканина має будову щільної, оформленої фіброзної. Більшу її частину складають масивні жмутки колагенових волокон. Судини мають будову артерій і вен м'язового типу з товстими стінками.

Третя зона (фіброзно-жировий шар) представлена жирною клітковиною, розділеною прошарками фіброзної тканини, яка містить чисельні артерії та вени.

Така морфологічна структура нагадує будову капілярної ГА основну масу якої складають дрібні судини капілярного типу, що розташовані в багатоклітинній фіброзній стромі [15, 66]. В основному ГА складається із ендотеліальних трубочок, стінки яких побудовані з 1–2 шарів клітин, розташованих на базальній мембрані, а вузькі та широкі судинні просвіти яких порожні або заповнені кров'ю. При цьому капілярна ГА може містити ділянки кавернозної будови (рис. 3.3).

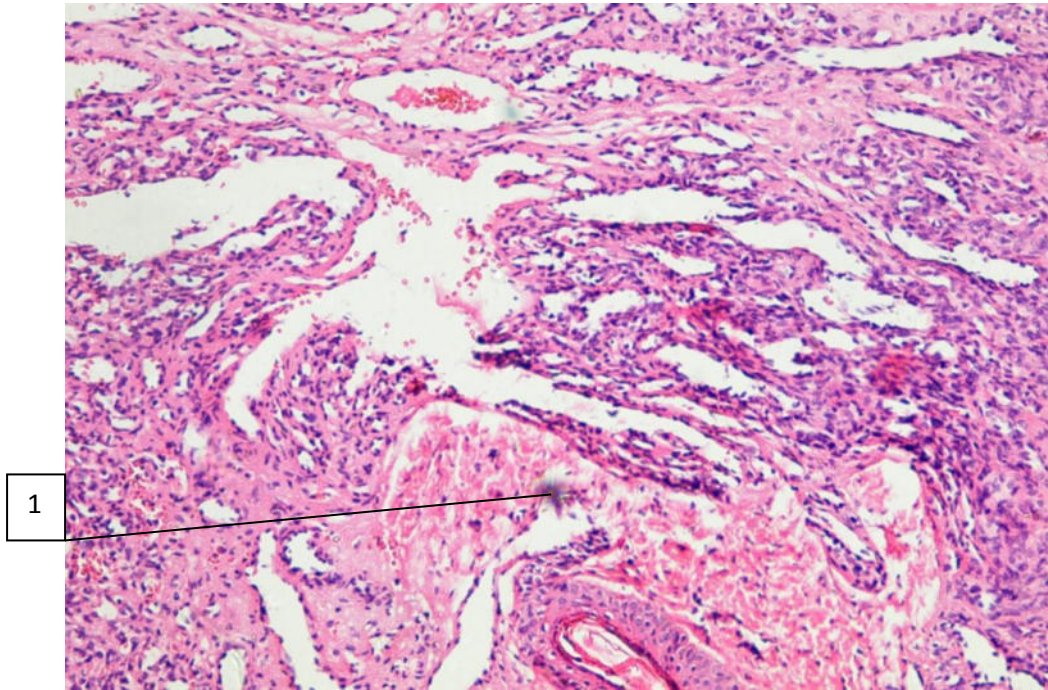


Рис. 3.3. Гістологічна будова ГА. Мікрофото. Капілярна гемангіома з ділянками кавернозної будови (1). Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Через добу на місці ін'єкції (ТЦ + БМ) та в ділянці навколишніх тканин патологічних змін не спостерігалось.

На 7-му добу (II група птахів) формувався рубець у вигляді ніжної фіброзної тканини без деформації гребеня. При введенні ТЦ+БМ через 7 діб в гістологічних препаратах спостерігався некроз частини ендотеліоцитів, мукоїдний набряк всіх шарів стінки судин та проміжної речовини. В окремих судинах визначались інфільтрати в стінках судин переважно з гістіоцитів з домішкою лімфоцитів і еозинофілів, утворення молодих фібробластів, відшарування ендотелію, дезорганізація м'язового шару судин з реактивними запальними змінами по периферії. В судинах дрібного калібра визначались тромби типу гіалінових, у великих судинах – змішані тромби з початком організації. В стінках судин відмічали реактивні зміни (васкуліти) (рис. 3.5; 3.6; 3.7).

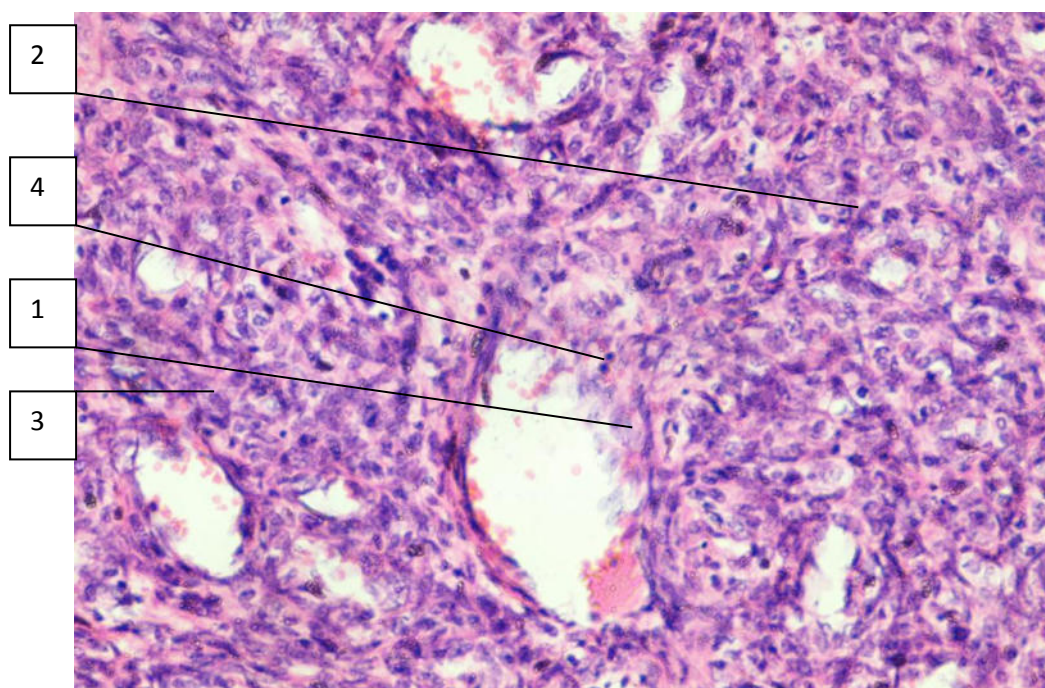


Рис. 3.5. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 7-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Зabarвлення гематоксилін – еозин. $\times 200$. Некроз, десквамація ендотеліоцитів (1), звуження, облітерація великої кількості дрібних капілярів (2), утворення великої кількості молодих фіброblastів (3), незначна розсіяна лімфогістіоцитарна інфільтрація (4).

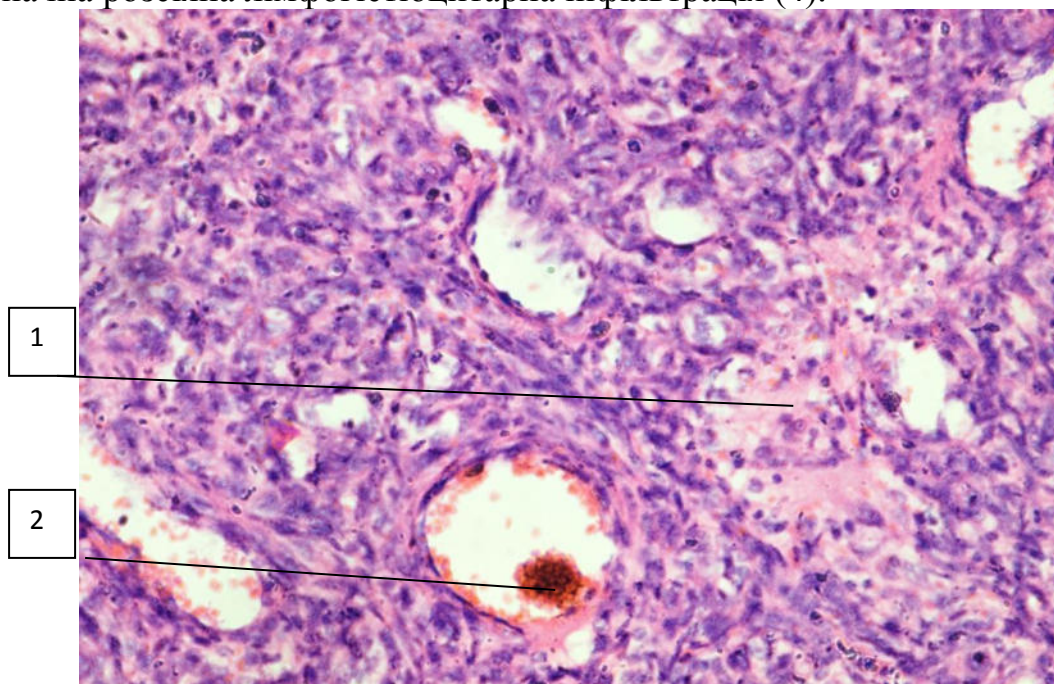


Рис. 3.6. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 7-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Зabarвлення гематоксилін – еозин. $\times 200$. Некроз і десквамація ендотеліоцитів, звуження та облітерація дрібних капілярів, утворення великої кількості молодих фіброblastів, розвиток молодого щільної волокнистої рубцевої тканини (1), сладжування еритроцитів з формуванням червоного тромбу на місці зруйнованого ендотелію (2).

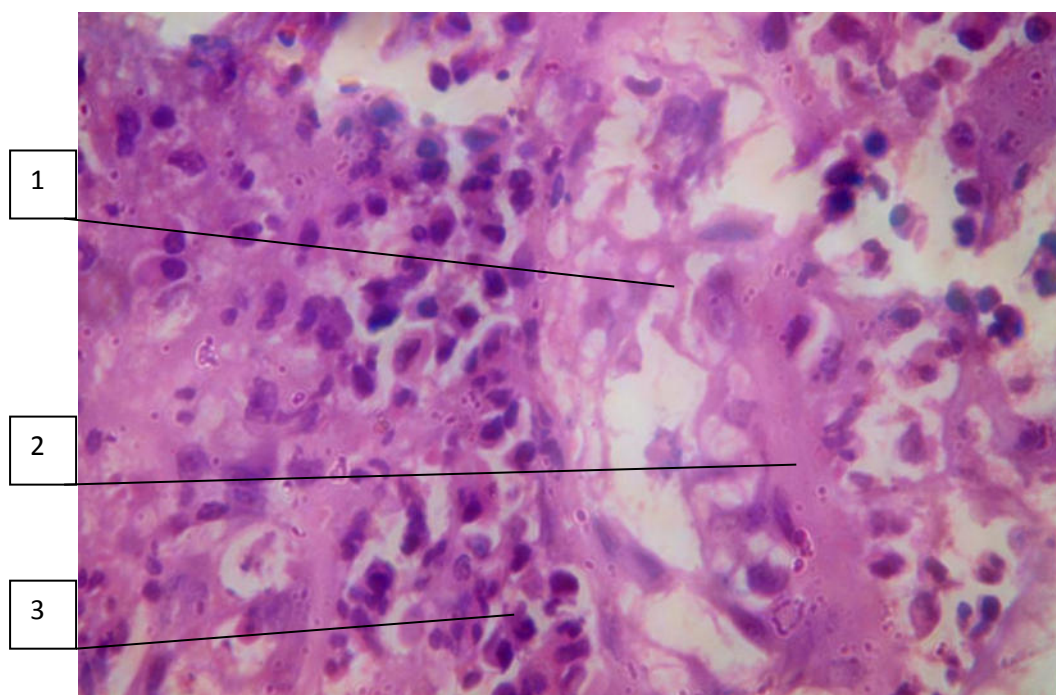


Рис. 3.7. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 7-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Забарвлення гематоксилін – еозин. $\times 400$. Виразені дегенеративно – некротичні зміни ендотелію капілярів у відповідь на введення кеналога з десквамацією клітин у просвіт судини (1), мукоїдне набухання базальної мембрани (2), периваскулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (3).

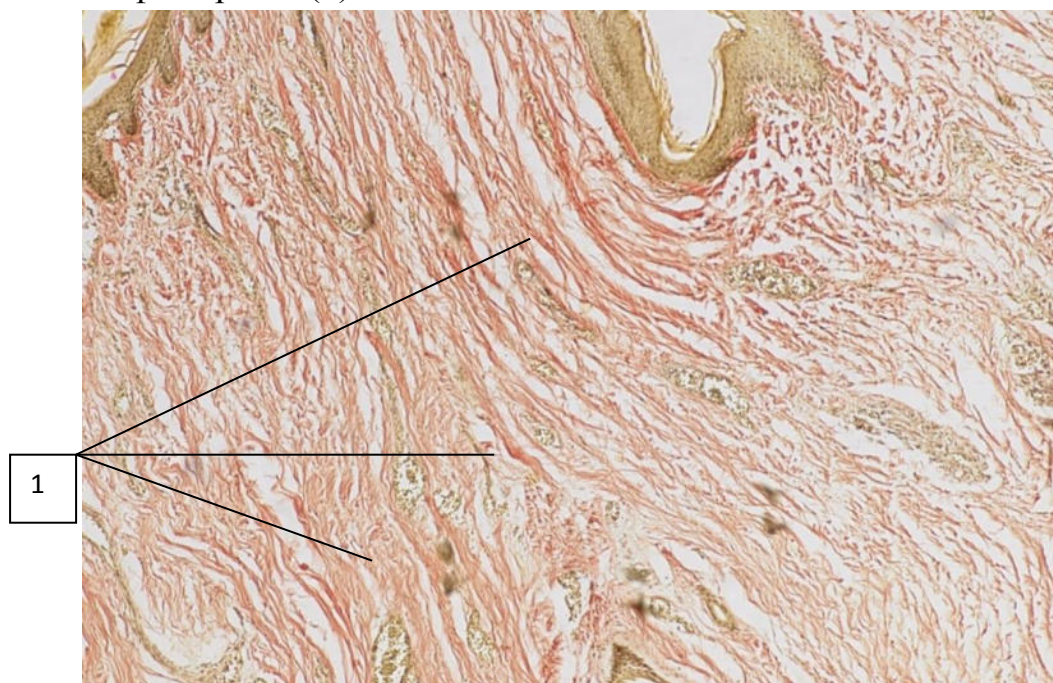


Рис. 3.8. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 7-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 400$. Сформована фіброзна тканина (1).

Морфологічно до 14-ї доби (III група тварин) більшість судин були склерозовані (склероз як наслідок запалення – васкуліту), оточені пухкою волокнистою фіброзною тканиною. Запальна інфільтрація в цей термін майже не визначалась і була представлена лише лімфоцитами (рис. 3.8; 3.9; 3.10; 3.11).

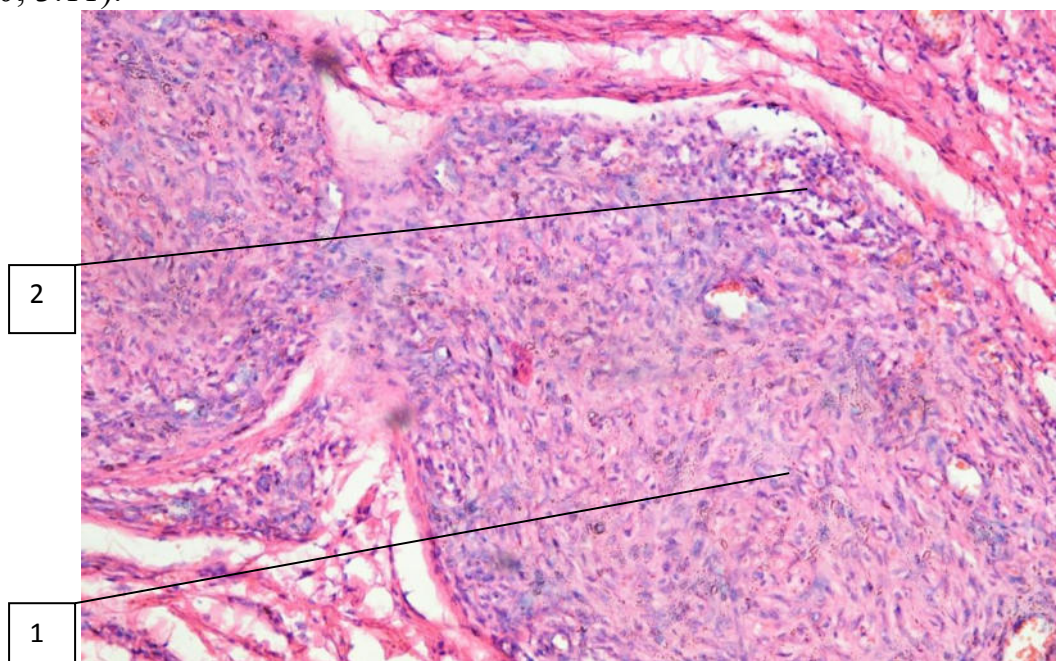


Рис. 3. 9. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 14-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Забарвлення гематоксилін – еозин. $\times 100$. Поширені ділянки фіброзованих редукованих капілярів (1), незначна вогнищева лімфоїдна інфільтрація (2).

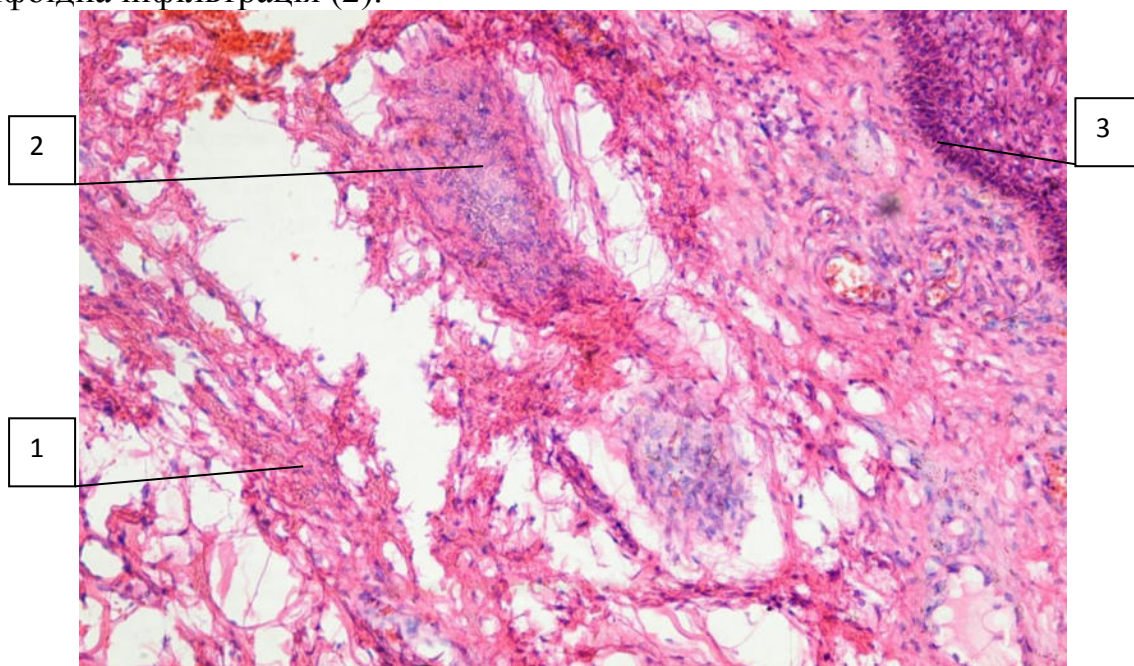


Рис. 3. 10. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 14-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Забарвлення гематоксилін – еозин. $\times 200$. Молода волокниста фіброзна тканина (1), склерозовані судини (2), субепітеліальна нерясна лімфоїдна інфільтрація (3).

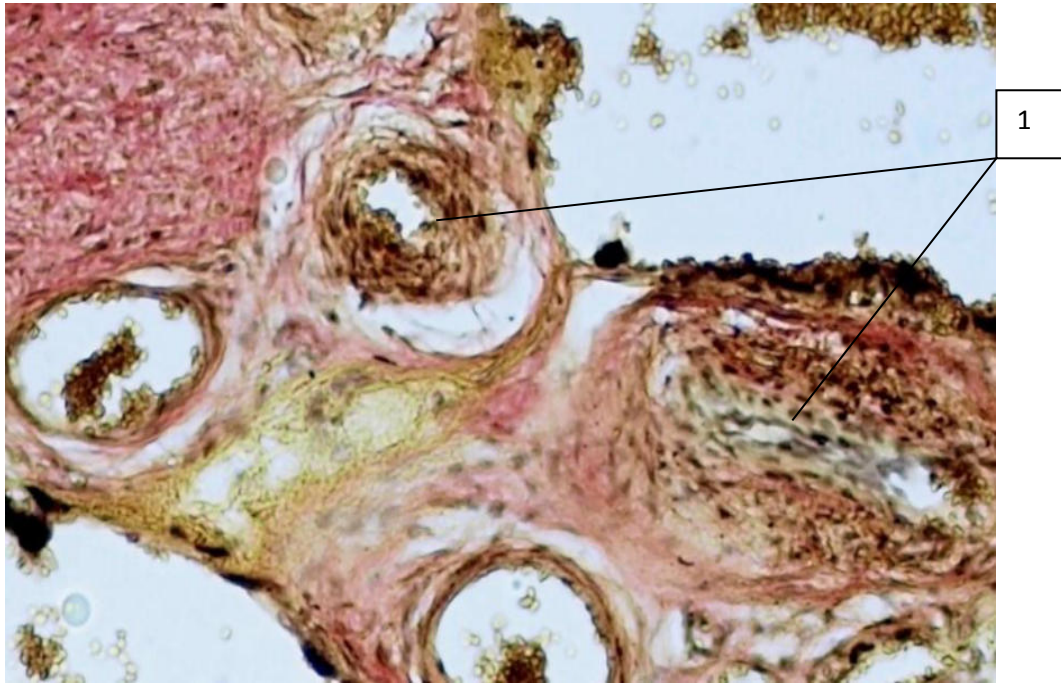


Рис. 3.11. Мікропрепарат морфологічної будови гребня півня на 14-у добу після ін'єкції ТЦ+БМ. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 400$. Склероз судин з облітерацією їх просвіту (1).

В результаті експериментального дослідження виявлено, що при внутрішньотканинному введенні ТЦ+БМ процеси переважно відбувались з боку судин: дистрофічні зміни, некроз, десквамация ендотелію, дезорганізація м'язового шару судин, подальший тромбоз просвітів судин різного калібру з організацією тромбів у великих судинах і реактивним запаленням стінок дрібних судин. Як наслідок, склероз судин відбувався в результаті запалення без утворення грубих рубцевих змін в проміжній тканині. Співставлення даних візуального контролю за місцем ін'єкції препаратів та гістологічного дослідження демонструє, що введення ТЦ+БМ викликає склеротичні зміни гребеня в зоні площею 2.0-3.0 см², а реактивні запальні зміни з боку оточуючих тканин виражені мінімально. Формування рубця відбувалось за рахунок тромбоза просвітів судин різного калібру з організацією тромбів у великих судинах і реактивним запаленням стінок дрібних судин, в результаті чого склероз судин відбувався без утворення грубих рубцевих змін проміжної тканини, внаслідок чого деформація гребеня візуально не визначалась в усі терміни спостереження.

При гістологічному дослідженні вилучених біоптатів печінки експериментальних тварин (щурів) на себе звертає увагу той факт, що при всіх вказаних хімічних та хімічно-механічних впливах відбувались судинні порушення. Однак, при цьому вони мали різний характер: якщо при ін'єкції спостерігалось руйнування стінок судин малого калібру з їх тромбозом, явищами еритро- та лімфостазу (рис. 3.12), то при ін'єкції + пресія спостерігалось їх початкове різке розширення з послідуєчим вираженим спазмом на 7-му добу експерименту (рис. 3.13).

Порушення кровообігу найбільш глибокими були при комбінованій дії на тканину печінки, що підтверджується більшою глибиною зони деструкції, більш розповсюдженим та грубим рубцем, який її заміщував, більш пізніми термінами відновлення паренхіми печінки навколо зони дії пошкоджуючих факторів. Крім того, при комбінованій дії спостерігались глибокі вrostання рубцевої тканини за ходом порталних трактів, тобто за межі безпосередньої зони заміщеної некротизованої тканини. За рахунок виражених судинних порушень відбувається більш глибоке руйнування тканин на тлі запальної реакції на 14 день експерименту (рис. 3. 14).

Як при комбінованій, так і при ізольованій ін'єкції рубець добре васкуляризований, має сформовані жовчні протоки, що свідчить про неповне органоспецифічне відновлення.

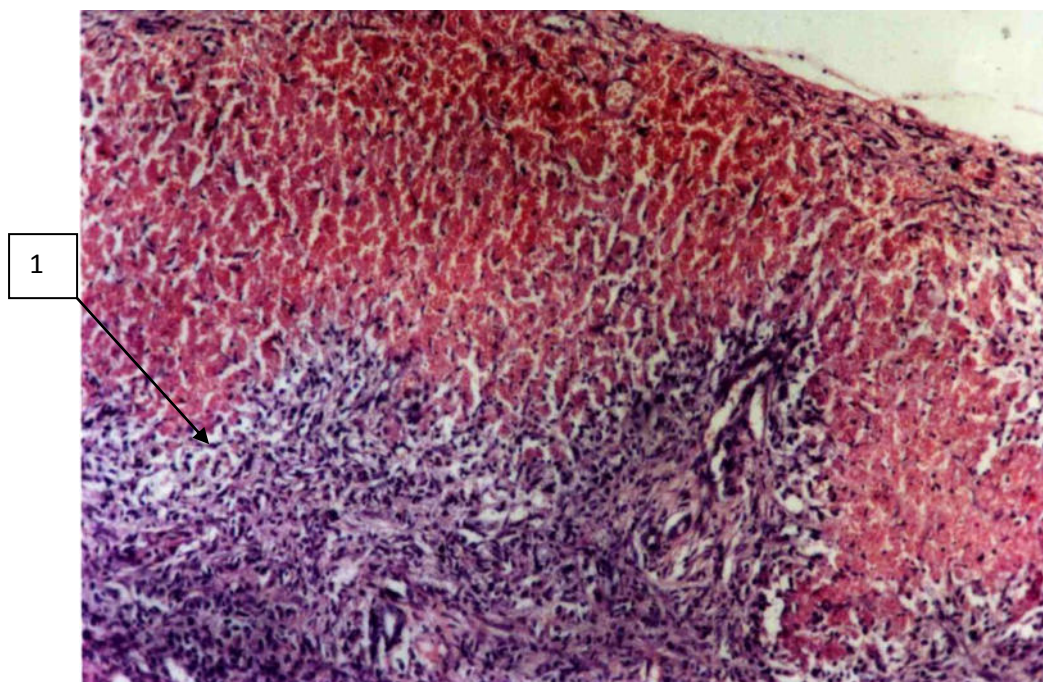


Рис. 3. 12. Мікропрепарат. Печінка щура на 7 добу експерименту після ін'єкції тріамценолону та бетаметазону. 1 - руйнування стінок судин малого калібру з їх тромбозом, явищами еритро- та лімфостазу. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

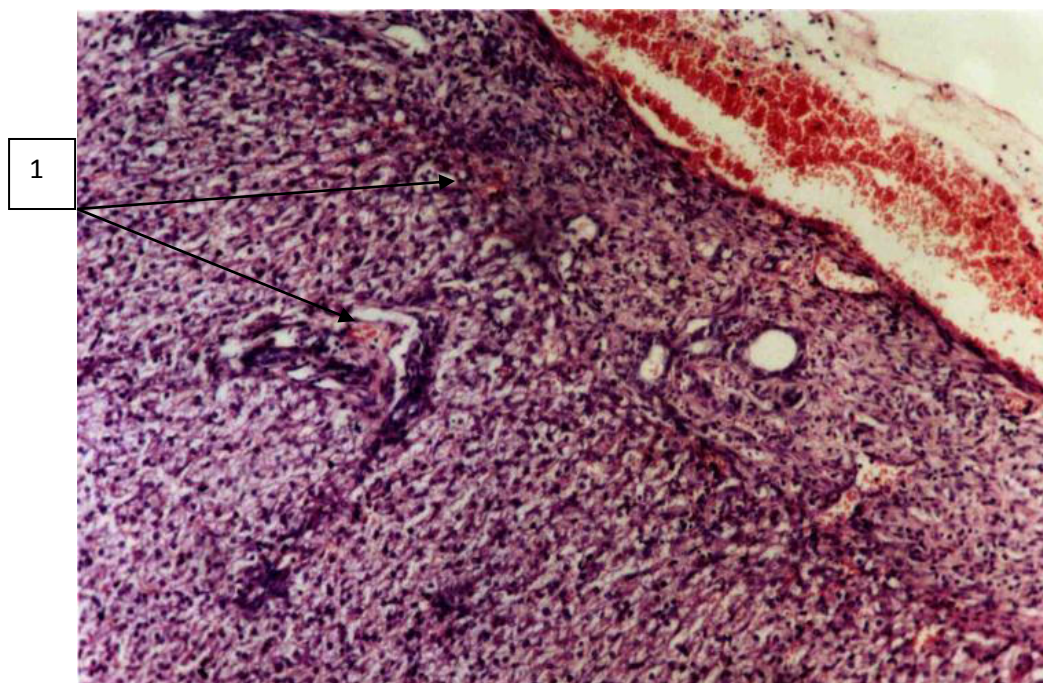


Рис. 3. 13. Мікропрепарат. Печінка щура на 7 добу експерименту. Комбінована дія тріамценолону, бетаметазону та тиску. 1 – виражений спазм судин. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

З метою розробки нових ефективних методів лікування ГА зовнішньої локалізації нами запропоновано доповнення інтратуморального введення трівмценолону та бетаметазону місцевим стисненням тканин для посилення руйнівного ефекту в тканині пухлини.

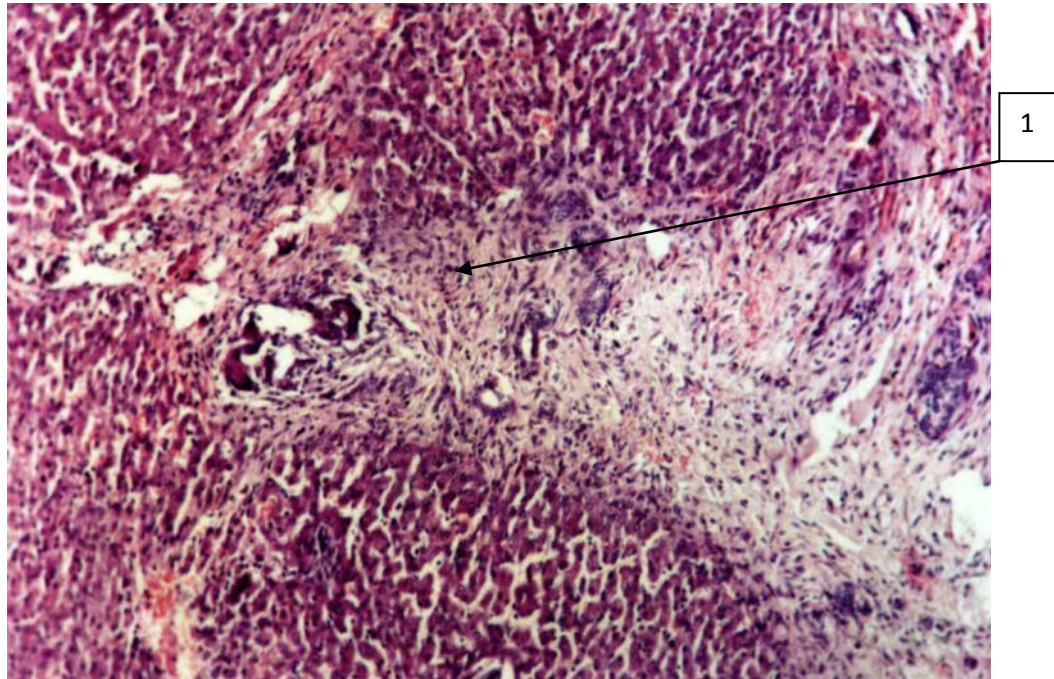


Рис. 3.14. Мікропрепарат. Печінка щура на 14 добу експерименту. Комбінована дія тріамценолону, бетаметазону та тиску. 1 – виражена руйнація щільних тканин на тлі запальної реакції. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Таким чином морфологічні дослідження тканини печінки, як моделі гемангіоми, показали, що після ін'єкції суміші тріамценолону та бетаметазону виникає вогнище некрозу, де однією з мішенів для дії препаратів є судини. Демаркація та інкапсуляція вогнища некрозу відбувається швидко і чітко визначається вже на 7-у добу. Разом з тим, після виконання комбінованої дії тріамценолону та бетаметазону в поєднанні з дією тиску спостерігається більш виражена запальна реакція, яка носить продуктивний характер, а також відзначалось більш глибоке ураження щільних тканин печінки (портальних трактів), розташованих поза зоною прямої дії препаратів.

3.2 Морфологічне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів.

В зв'язку з тим, що ГА часто розташовуються в безпосередній близькості від периферійних нервів, а дослідження щодо впливу препаратів, які використовуються при інтратуморальному введенні, на нервову тканину відсутні, було проведено вивчення можливого впливу інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону на морфологічні зміни в периферійних нервах.

Як в контрольній так і в експериментальній групах, в усіх термінах експерименту, сідничний нерв чітко представлений жмутками довгих, різного діаметру, відростків нервових клітин, які вкриті мієліновою оболонкою (рис. 3.15). Жмутки оточені сполучною тканиною: зовні – епіневрієм та ендоневрієм навколо нервових волокон. Епіневрій утворений волокнистою сполучною тканиною, в складі якої знаходяться розташовані, переважно вздовж нерва, паралельні жмутки колагенових та пірофуксинофобних волокон. Серед волокон сполучної тканини епіневрію визначались в невеликій кількості фіброцити, фібробласти, макрофаги, лімфоїдні елементи та ліпоцити. Периневрій утворений шаром плоского одношарового епітелію епендимогліального типу, який розташований на базальній мембрані та розділений тонкими прошарками пухкої волокнистої тканини. Між жмутками нервових волокон зовні від периневрію знаходиться пухка волокниста сполучна тканина з значною кількістю кровоносних судин (рис. 3. 16). Ендоневрій утворений пухкою сполучною тканиною, яка оточує кожне нервове волокно з формуванням внутрішньожмуткових груп. В сполучній тканині ендоневрію чітко простежуються ендоневральні щілини. В складі нерву поряд з нервовими волокнами та сполучнотканинними елементами зустрічаються поодинокі нервові клітини – нейроцити. Товщина нервових жмутків в середньому дорівнює 430 ± 12 мкм. В складі

сполучнотканинних оболонок нерва жмутки колагенових волокон складають основну масу.

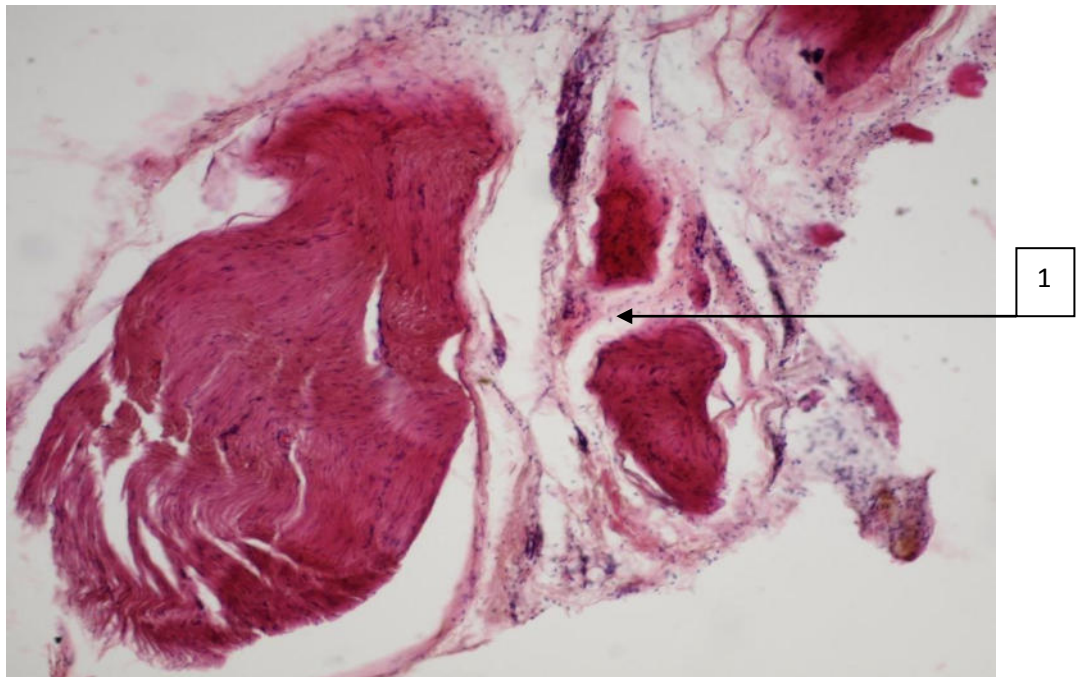


Рис. 3. 15. Мікропрепарат. 7 доба експерименту. 1 - цілісні відростки нервових клітин сідничного нерву вкриті мієліною оболонкою. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Кількість пірофуксинофобних волокон незначна. Нерв має багато чисельні артеріоли. Поступово витончуючись, вони послідовно проникають в пері- та ендоневрій і багаторазово анастомозують між собою. Артеріоли в епі- та периневрії спрямовані поздовжньо, від них в косому та поперечному напрямку відходять прекапілярні артеріоли, з яких беруть початок артеріальні капіляри епі- та периневрія. Частина артеріол проникають в ендоневрій з формуванням капілярної сітки, що обхвачує нервові волокна. Вени супроводжують артеріоли в співвідношенні 2 : 1. В капілярах відзначається помірно повнокров'я.

Отже, під впливом тріамценолону та бетаметазону дегенеративні і запальні морфологічні зміни в нервовій тканині сідничного нерву на гістологічному рівні не простежуються в усі терміни проведення

експерименту, а зумовлюється лише регресивний вплив на судинний компонент гемангіоми.

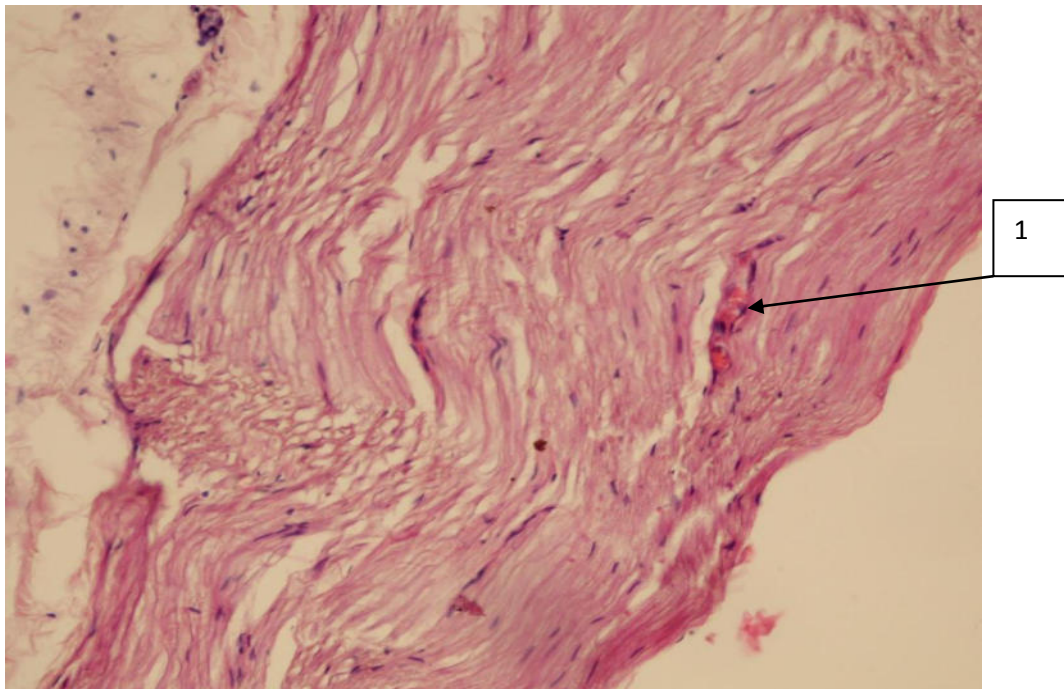


Рис. 3. 16. Мікропрепарат. 21 доба експерименту. 1 - жмутки нервових волокон з неушкодженим періневрієм, пухкою волокнистою сполучною тканиною та значною кількістю кровоносних судин. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

Підводячи підсумки даного розділу експериментальних досліджень, можна зробити заключення про те, що після ін'єкції суміші тріамценолону та бетаметазону в тканину печінки, як «моделі» гемангіоми, швидко виникає вогнище коліквацийного некрозу, де однією з мішеней для дії препаратів є судини. При підсиленні дії суміші тріамценолону та бетаметазону місцевим стискуванням продуктивна запальна реакція носила більш виразний характер та набувала значно глибшого розповсюдження. Вплив тиску після інтратуморального введення фармакологічних препаратів сприяв також більш розповсюдженій перифокальній зоні руйнації.

Експериментально виявлено, що при внутрішньотканинному введенні ТЦ+БМ в тканину пташиного гребеня, як «моделі» гемангіоми, деструктивні

процеси відбувались переважно з боку його судин: дистрофічні зміни, некроз, десквамація ендотелію, дезорганізація м'язового шару судин, подальший тромбоз просвітів судин різного калібру з організацією тромбів у великих судинах і реактивним запаленням стінок дрібних судин. Як наслідок, склероз судин відбувався в результаті запалення без формування грубих рубцевих змін в проміжній тканині.

При інтратуморальному введенні триамценолону та бетаметазону створюються умови для денатуралізації білків і руйнування клітинної структури (ендотелію) внутрішньої оболонки вени, що призводить до асептичного запалення судинної стінки, дегенерації та змертвіння ендотелію з подальшим його злуцненням та формуванням тромбу на місці утвореного ранового дефекту. В подальшому відбувається організація тромбу, формується спочатку молода клітинна фіброзна тканина, а в подальшому оформлена волокниста мало клітинна фіброзна тканина. Коагулюючі білки та подразнюючі гладко м'язові елементи стінки вени, препарати викликають значне звуження просвіту судини, що ще більше сприяє як найшвидшому фіброзу з повною облітерацією судинного просвіту.

Після місцевого введення ТЦ+БМ наростаючий набряк перешкоджає всмоктуванню гормонів в кров'яне русло, пролонгує їх місцеву дію та зменшує небажаний для організму резорбційний вплив. Препарати стримують проліферацію фібробластів, їх активацію та надходження із судин, а лізис активних фібробластів, призводить до руйнування та зменшення об'ємів сполучнотканинного та фіброзно-жирового шарів з утворенням порожнин. За цих умов рубцювання розвивається поступово на тлі зниженої активності клітинного компонента з формуванням до 21 доби ніжної фіброзної тканини без утворення грубих рубцевих змін в проміжній тканині.

При дослідженні можливих проявів пошкоджуючого впливу триамценолону та бетаметазону при їх ін'єкційному введенні на

морфологічному рівні виявлено не було, що свідчить про безпечність методу на здорові оточуючі тканини та елементи нервової системи.

Проведені експериментальні дослідження місцевого впливу на тканини ТЦ+БМ на моделі судинної пухлини (гребені живих півнів та печінці щурів) послужили основою для інтратуморального введення препаратів при лікуванні ГА у дітей.

РОЗДІЛ IV

МІНІІНВАЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ІНТРАТУМОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ТРІАМЦЕНОЛОНУ ТА БЕТАМЕТАЗОНУ

В своєму розвитку та перебігу ГА руйнує, а не розсуває оточуючі тканини, що спричиняє значні функціональні та косметичні збитки, особливо при локалізації в "критичних зонах". Широка розповсюдженість ГА в дитячому віці, запізнiла діагностика, невиправдана очікувальна тактика, помилки у виборі методу лікування спонукає фахівців широкого кола професій постійно звертатись до цієї проблеми, яка до сьогодні не отримала свого остаточного вирішення. Мабуть не існує жодного дитячого хірурга, який би в своїй практичній діяльності не брався б за лікування ГА, як і не існує жодного фахівця, який би на цій стежі не потерпів фіаско.

Багатьма авторами визначена висока мітотична активність в клітинах ГА, і в той же час відмічена можливість їх "спонтанної" регресії, що цілком відповідає пухлинній природі захворювання [107]. При цьому сподівання на "спонтанну" регресію часто виявляється неспроможною, а втрата часу виявляється явно не на користь дитини. Згідно із даними вітчизняних дитячих хірургів, спонтанній регресії підлягають близько 7-8% капілярних ГА, які знаходяться на "закритих" ділянках і тільки у доношених дітей старше 1 року [90].

Згідно із рекомендаціями міжнародної групи експертів ВООЗ «Гемангіоми в дитячому віці» визначений основний спектр методів, які використовуються в лікуванні ГА: лазеротерапія, кріодеструкція, склерозування ГА спиртом, хірургічне висічення.

Застосування традиційних методів лікування ГА часто не призводить до очікуваного результату, а іноді супроводжується ускладненнями поверхні пухлини у вигляді виразок, які супроводжуються тривалим перебігом запального процесу та відсутністю тенденції до швидкого загоєння виразок.

Методи склерозування спиртом супроводжуються значною тривалістю, недостатньою радикальністю при швидко ростучих ГА, частими ускладненнями, що ускладнюють безпосередньо процес лікування.

Клінічний приклад. Хвора Ш., МКСХ №9826, вік 6 р. 8.08.2017 р. звернулась за медичною допомогою із скаргами на наявність пухлиноподібного утворення на підборідді. Із анамнезу: хворіє з народження, у віці 3 міс., в періоді бурного збільшення тканини ГА, в одній із ЦРЛ, інтратуморально однократно було введено 4 мл 70% спирту (рис. 1).



Рис. 1. Хворий Ш., МКСХ №9826, вік 6 р. Загальний вигляд ГА після ін'єкції спирту у віці 3 міс.

Зазначене лікування було неефективним. Після дообстеження 9.08.2017 р. дитині проведено оперативне видалення пухлинного утворення (ГА). Післяопераційний період мав задовільний період, одужання.

Радикальне висічення ГА, особливо на відкритих ділянках не завжди можливе через ризик виникнення кровотеч в ранньому післяопераційному періоді та формування косметичних дефектів в подальшому [6]. Не завжди ефективним виявляється і гормональний метод, який тільки призупиняє ріст, сприяючи її частковій регресії.

Кріодеструкція, як метод лікування ГА також має свої численні естетичні та функціональні ускладнення, у вигляді формування колоїдних рубців, неповного руйнування пухлини тощо.

Клінічний приклад. Дівчинка І., вік 17 р., МКАХ №96, звернулась на амбулаторний прийом в консультативну поліклініку ВОДКЛ 19.01.2017 р. з скаргами на наявність численних рубців на правому передпліччі. З анамнезу: дитина хворіє з народження, коли був виставлений діагноз – кавернозна ГА правого передпліччя. На протязі першого року життя дитині проводились численні (батьки точно не пам'ятають кількість) сеанси кріодеструкції ГА. При огляді в ділянці правого передпліччя, по його передній та боковим поверхням, спостерігаються численні колоїдні рубці. Деякі з рубців схильні до мацерації, розтріскування та кровоточивості (рис. 2).



Рис. 2. Хвора І., вік 17 р., МКАХ №96. Діагноз: Множинні келоїдні рубці правого передпліччя після кріодеструкції ГА.

Аналізу підлягали результати стаціонарного та амбулаторного лікування 117 дітей (81 дівчат та 36 хлопчиків) із ГА зовнішньої локалізації, що перебували на обліку в клініці дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. 42 пацієнти були сільськими мешканцями, а 75 міськими (рис. 3).

Розподіл пацієнтів за віком представлений на рис. 4.

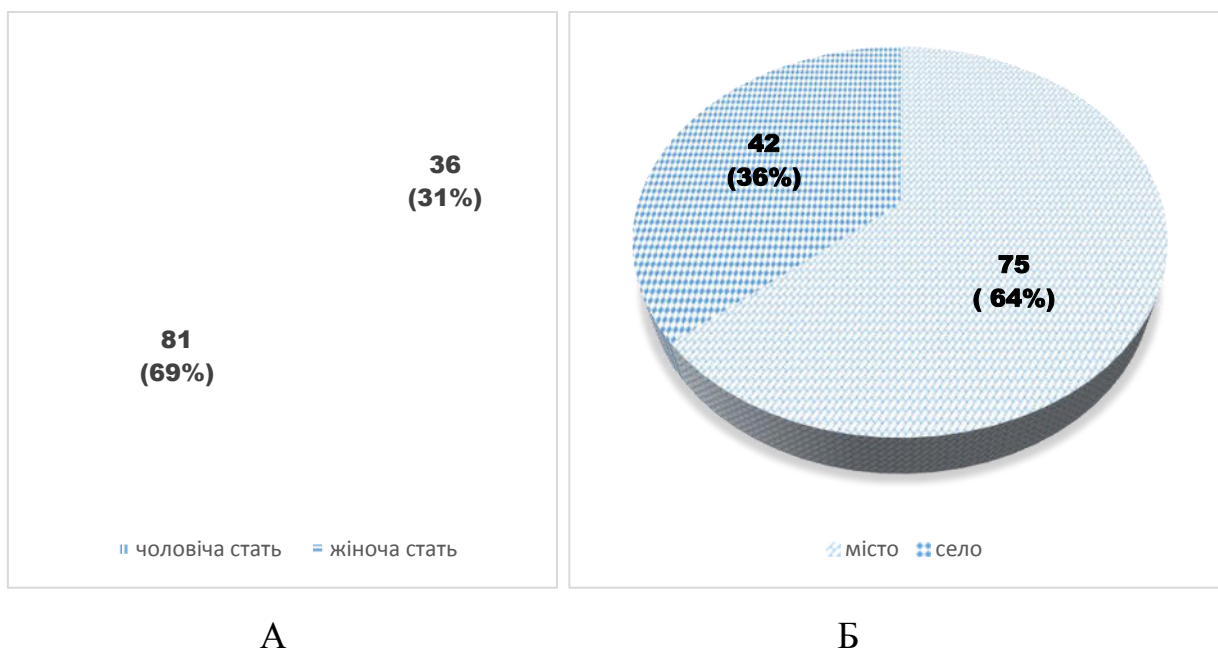


Рис. 3. Діаграма гендерного розподілу пацієнтів (А), та за місцем постійного помешкання (Б).

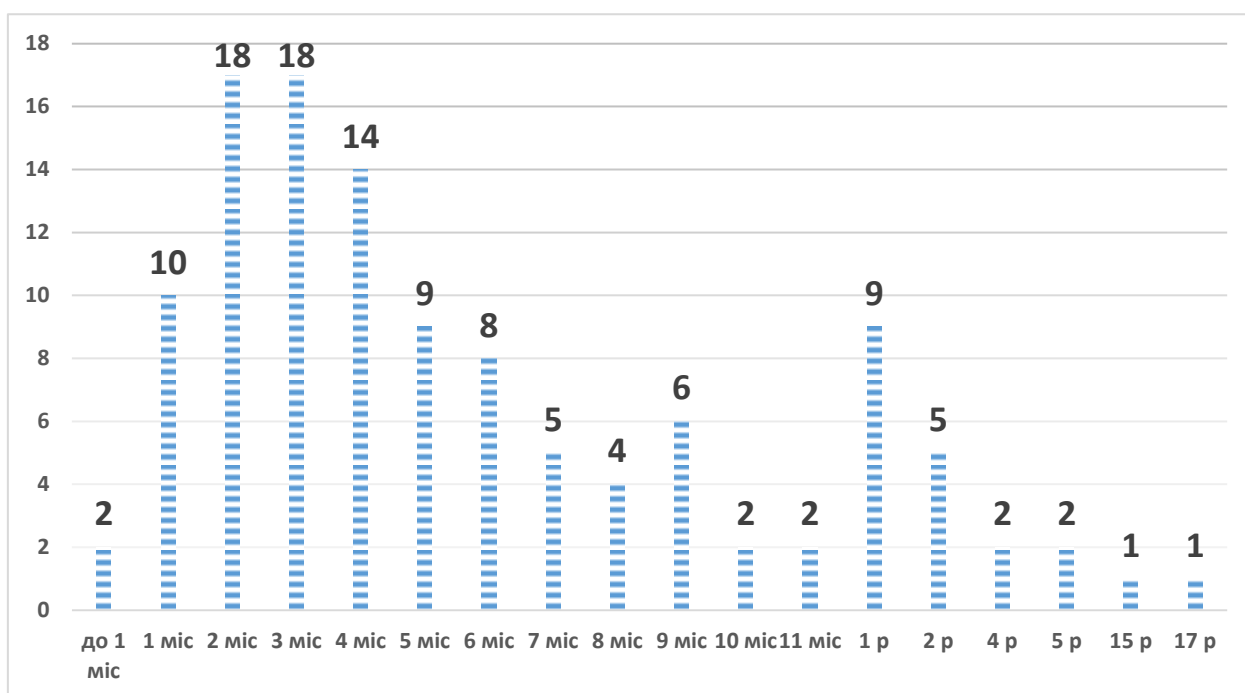


Рис. 4. Діаграма розподілу пацієнтів за віком.

Показом до призначення інтратуморального введення ТЦ та БМ, як окремого методу лікування та і в комбінації з пресією були:

- ГА не чутливі до лікування пропранололом;
- Діти, які мали проти покази до пропранололтерапії;
- Вік дитини старше 6-ти місяців;
- При лікуванні вроджених ГА;
- За вибором батьків.

Матеріалом для дослідження була сироватка крові, яку у вакутайнерах централізовано відправляли у спеціалізовану біохімічну лабораторію. Забір матеріалу на дослідження, зважаючи на можливу динаміку існування гострофазних білків, проводили до початку лікування, на 7, 14 та 21 добу після інтратуморальної ін'єкції суміші тріаценолону та бетаметазону.

У відповідь на будь яке пошкодження (фізична травма, опік, хірургічна маніпуляція, інфекція, ріст та розвиток пухлини, вплив хімічних агентів тощо) в організмі запускається комплекс фізіологічних реакцій, спрямованих на локалізацію вогнища пошкодження та відновлення порушених функцій. Цей процес, який спрямований на відновлення та збереження гомеостазу, в широкому біологічному сенсі відомий як запалення, а комплекс місцевих та системних змін, що виникають безпосередньо за пошкодженням, в своїй сукупності складають поняття гострої фази запалення (ГФЗ), для якої притаманні не специфічність та універсальність (схожий комплекс реакцій при інфекції та після фізичної травми); спрямованість на обмеження вогнища пошкодження, здійснення репаративних процесів.

Розвиток ГФЗ ініціюється та регулюється цитокінами, анафілоксинами та глюкокортикоїдами, деякі з яких виділяються безпосередньо у вогнищі запалення активованими макрофагами, лімфоцитами та іншими клітинами і які можуть надавати як місцевий так і загальний вплив. При місцевій реакції відбувається зміна просвіту кровоносних судин, агрегація тромбоцитів з утворенням тромбів, акумуляція нейтрофілів і макрофагів, звільнення протеаз та інших лізосомальних ферментів, утворення кінінів, простагландинів та інших медіаторів.

Зазвичай концентрація білків ГФЗ збільшується протягом перших 24-48 годин, а триває в межах 7-10 днів, що засвідчує захисну, гомеостатичну природу цієї важливої відповіді. Однак, звичайний перебіг ГФЗ може бути пролонгований за рахунок продовження дії пошкоджуючих факторів або при порушенні механізмів контролю та регуляції.

ГА відносяться до локалізованих пухлин з патологічною проліферацією ендотеліальних клітин, яка характеризується фазою гіперцелюлярного росту та тривалою інволюційною фазою (рис. 5).

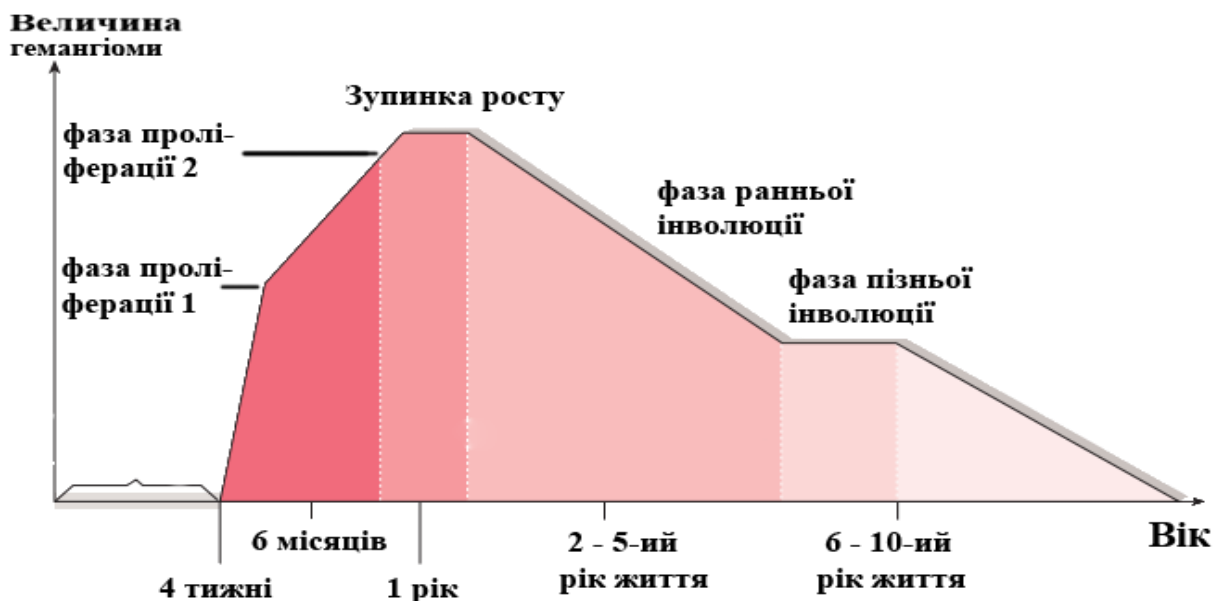


Рис. 5. Фази росту гемангіоми за Bruckner и Frieden, 2003 [148].

Тому саме перші 12-16 місяців життя дитини є найбільш сприятливими в плані застосування малоінвазивних методів лікування. Крім того, відносним показом до початку проведення лікувальних заходів у дітей старшого віку, в період так званої фази інволюції, було прогресивне збільшення тканини ГА або повна відсутність тенденції до зменшення, утворення виразок, кровотечі та запальні процеси інфекційної етіології. В якості малоінвазивного методу нами застосовано інтратуморальне введення суміші синтетичних глюкокортикостеростероїдів, триамценолон та бетаметазон у вікових дозах згідно інструкцій щодо застосування препаратів

(патент України на корисну модель №32654 "Спосіб малоінвазивного лікування гемангіом у дітей" від 26.05.2008 р., бюлетень №10).

Вибір тріамценолону та бетаметазону був зумовлений їх здатністю формувати вогнище місцевого запалення та антиметаболітними властивостями зменшувати процеси неоваскуляризації та проліферації [42].

Всього у 117 пацієнтів налічувалось 152 вогнища ГА, так як у 8 пацієнтів визначалась наявність декількох, від 2 до 8, пухлинних утворень. Загальний кількісний розподіл ГА за локалізацією наведено в табл. 1.1.

Лікувальний сеанс передбачав інтратуморальне ін'єкційне введення суміші тріамценолону+бетаметазон у вікових дозуваннях безпосередньо в товщу ГА. Напрямок введення препаратів при ГА площею до 15 см² обирався від периферії пухлини до її центру. Сегмент ГА на який планується вплив гормональної суміші обирався переважно в проекції існуючої живлячої судини, з метою більш значимого лікувального впливу. Мініінвазивне лікування, шляхом однократного введення тріамценолону та бетаметазону проведено при 96 випадках ГА різної локалізації.

Введення голки безпосередньо в тканину пухлини виконувалось після місцевого знеболення кремом "Емла 5%", який наносився на поверхню ГА в проекції передбачаємої ін'єкції товстим шаром, із розрахунку 1 г препарату на 10 см², та накладання оклюзійної пов'язки з тривалістю аплікації протягом 40-60 хв.

На один сеанс інтратуморальної ін'єкції використовували тріамценолон із розрахунку 1 - 1,5 мг/кг маси, а бетаметазон – 0,1 мг/ кг. В залежності від площі ГА, її локалізації та глибини розташування, динаміки розвитку зворотних змін тканини пухлини, необхідність повторних курсів лікування розраховували в кожному конкретному випадку індивідуально. Інтервал між повторними введеннями препаратів зазвичай складав 6 – 8 тижнів.

Таблиця 1.1.

Кількісний розподіл ГА за локалізацією.

Локалізація гемангіоми	Кількість гемангіом	
	абс.	%
Скальп	23	15,13
Верхня кінцівка	20	13,16
Передня черевна стінка	15	9,87
Спина	14	9,21
Щока	13	8,55
Грудна клітка	11	7,24
Нижня кінцівка	11	7,24
Лоб	9	5,92
Кисть	7	4,62
Ніс	6	3,95
Грудна залоза	5	3,29
Статеві органи та промежина	5	3,29
Верхня губа	2	1,31
Нижня губа	2	1,31
Шия	2	1,31
Стопа	2	1,31
Верхня повіка	2	1,31
Нижня повіка	1	0,66
Підборіддя	1	0,66
Сідниці	1	0,66
Всього	152	100

Для контролю за ефективністю проводимого малоінвазивного лікування, визначення кількості сеансів інтратуморального введення суміші триамценолону та бетаметазону, крім візуальної оцінки, визначали планіметричні розміри пухлини та досліджували динаміку рівня маркерів ГФЗ (серомукоїди та сіалові кислоти), як показника руйнування тканини ГА (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Динаміка показників білків ГФЗ після інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону

Показник	Терміни дослідження сироватки крові				
	Норма	До початку лікування	7 доба	14 доба	21 доба
	n=30	n=30	n=28	n=25	n=25
Серомукоїди (од. оптичної щільності)	0,17±0,03	0,18±0,02	0,72±0,05*	0,32±0,04*	0,20±0,03
Сіалові кислоти (ммоль/л)	1,95±0,20	2,0±0,3	3,52±0,50*	2,31±0,40	2,08±0,30

*- $p < 0,05$ по підношенню до показника норми

Рівень серомукоїдів на 7 добу перевищував в 4 рази величину показника до початку лікування, відповідно $0,72 \pm 0,05$ од. опт. щільності проти $0,18 \pm 0,02$ од. опт. щільності, ($p < 0,05$), на 14 добу в 1,78 рази, відповідно $0,32 \pm 0,04$ од. опт. щільності проти $0,18 \pm 0,02$ од. опт. Щільності ($p < 0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби.

Рівень сіалових кислот на 7 добу перевищував в 1,76 рази величину показника до початку лікування, відповідно $3,52 \pm 0,50$ ммоль/л проти $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л, ($p < 0,05$), на 14 добу лише в 1,16 рази, відповідно $2,31 \pm 0,4$ ммоль/л проти $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л, ($p > 0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби.

Зважаючи на отримані показники динаміки білків ГФЗ можливо стверджувати, що максимальний руйнівний ефект на тканину ГА після

ін'єкції триамценолону та бетаметазону відбувається протягом перших 7 днів, з поступовим зменшенням виразності ефективної дії до 21 доби.

Мініінвазивному лікуванню запропонованим методом підлягали різні за площею ГА. За одне введення зона активного лікувального впливу складала максимально до 5,0 – 10,0 см². Кількість сеансів інтратуморального введення триамценолону та бетаметазону визначалась індивідуально, в кожному конкретному випадку, розраховувалась в залежності від лінійних параметрів (площа, висота, глибина розповсюдження, виразність живлячих судин і т.п.) та швидкості росту пухлини, з обов'язковим урахуванням оцінки ефективності попередніх сеансів.

Задовільний результат від лікування відмічений у 112 (95,73%) пацієнтів, але у 12 (10,26%) дітей після 3-4 кратних ін'єкцій спостерігалась гіпопігментація шкіри, а в 32 (27,35%) випадках атрофія підшкірно-жирової клітковини, яка максимально через 10-12 місяців після закінчення лікування повністю відновлювалась. При повному зникненні тканини ГА в послідуєчому, шкіра поступово набуває свого звичайного вигляду та будови, із відновленим розвитим епітеліальним шаром та іноді із залишками мережі мілких судин у товщі дерми.

Клінічний приклад. Дівчинка Б., МКСХ №1385, вік 2 р., 3.2.2015 р. госпіталізована в дитячий хірургічний стаціонар з діагнозом: кавернозна гемангіома носа зліва. З анамнезу відомо, що дитина хворіє безпосередньо з моменту народження. Раніше звертались за допомогою до дільничного лікаря, була обрана очікувальна тактика. В динаміці спостереження пухлиноподібне утворення без тенденції до зменшення, а на протязі останніх 2-х місяців мати відмічає тенденцію до збільшення в розмірах утворення, навколо якого почала простежуватись чітка мережа підшкірних кровоносних судин (рис. 6).



Рис. 6. Хвора Б., МКСХ №1385, вік 2 р., д-з: кавернозна гемангіома носа зліва. Загальний вигляд 3.2.2015 р.

При пальпації в ділянці крила носа зліва з переходом на ліву щоку визначається пухлиноподібне утворення м'яко-еластичної консистенції, безболісне, загальним діаметром до 4,0 см. В товщі шкіри над утворенням спостерігається виражена розгалужена мережа звивистих кровоносних судин темно-синього та червоного кольору. При натисканні розміри ГА тимчасово зменшуються за рахунок її сплюснення.

УЗД утворення: в ділянці перенісся зліва локується підвищеної ехогенності утворення з нерівним нечітким контуром розмірами $27 \times 7,3$ мм, кровотік посилений.

6.2.2015 р. дитині виконана СКТ голови з внутрішньовенним рентген контрастним підсиленням, на якій в ділянці лівого крила носа, з переходом на ліву щоку визначається пухлинне утворення площею до $3,2 \text{ см}^2$, яке по своїй структурі нагадує кавернозну гемангіому із живлячими судинами (рис. 7).

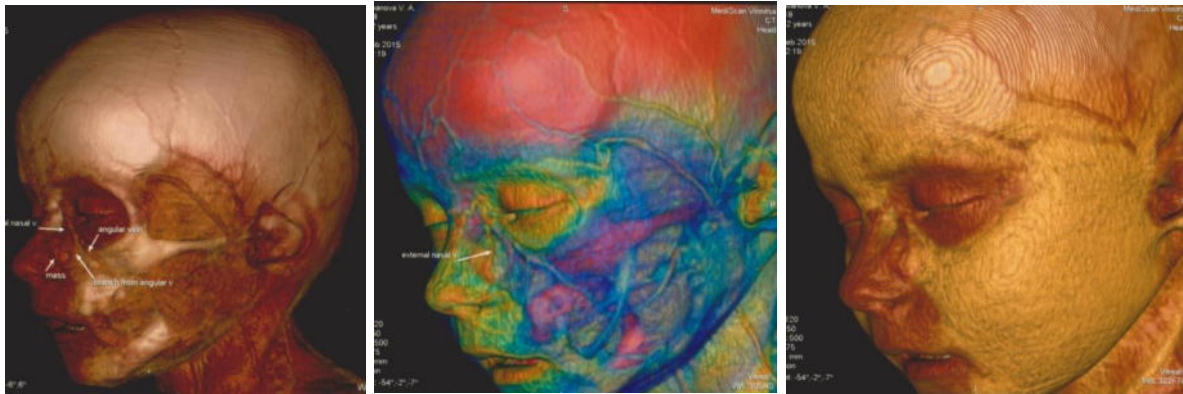


Рис. 7. Хвора Б., МКСХ №1385, вік 2 р., д-з: кавернозна гемангіома носа зліва. СКТ голови з рентген контрастним підсиленням, скани в 3D реконструкції.

Дитині інтратуморально, двічі з інтервалом в 3 місяці, введена суміш триамценолону та бетаметазону. В послідуєчому, кожних 3 місяці, на контрольних оглядах відмічена стійка позитивна динаміка у вигляді зменшення об'єму ГА. При огляді пацієнта у віці 4 роки ознаки пухлини відсутні, спостерігаються лише окремі підшкірні судини (рис. 8).



Рис. 8. Пацієнтка Б., вік 4 роки. Загальний вигляд при контрольному огляді (травень 2017 р.).

При контрольному УЗД спинки носа зліва в сіро шкальному режимі на частоті 11 МГц об'ємних утворень патологічного характеру не виявлено. В

режимі кольорового доплерівського картування локуси кровотоку в зазначеній ділянці не визначаються (рис. 9).

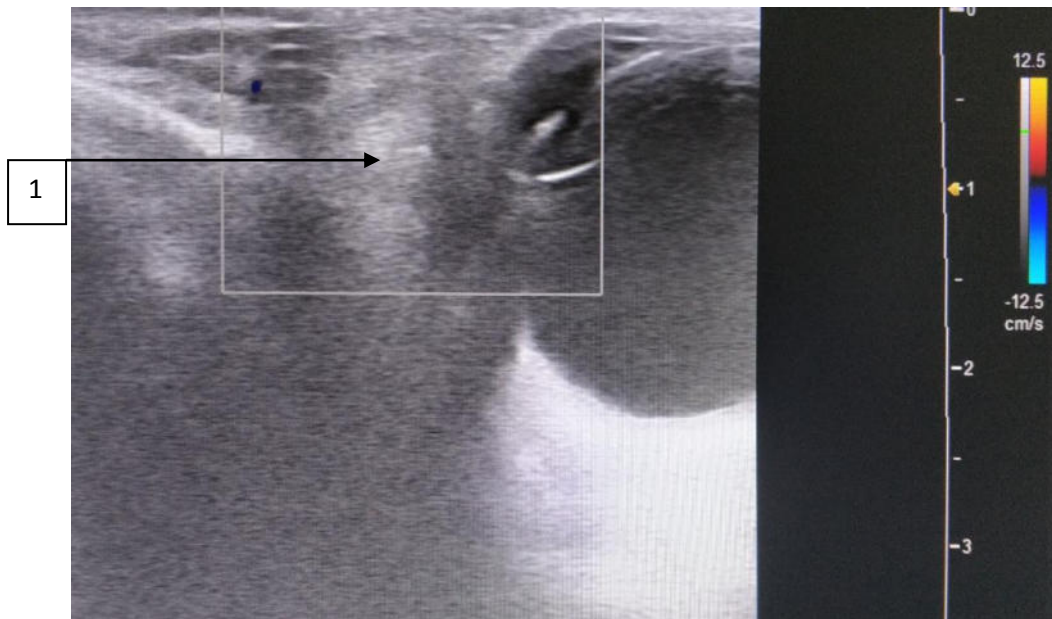


Рис. 9. Ультразвукові дані спинки носа в режимі кольорового доплерівського картування пацієнтка Б., вік 4 роки (травень 2017 р.). 1 – місце зруйнованої ГА, яка заміщена сполучною тканиною.

При 56 ГА, площа яких перевищувала $15,0 \text{ см}^2$, і лікування яких потребувало декількох процедур ін'єкцій, останні починали виконуватись від периферії до центру, обов'язково орієнтуючись при цьому на локалізацію живлячих судин. Інтервал між сеансами ін'єкцій складав від двох тижнів до 3 місяців, визначався в кожному конкретному випадку в залежності від динаміки зворотного розвитку тканини пухлини. Кількісний розподіл сеансів ін'єкцій в даній групі хворих наведений в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Кількісний розподіл процедур ін'єкцій при ГА площею більше 15 см^2 .

Кратність сеансів ін'єкцій	Кількість клінічних випадків ГА (n=56)
2	28
3	17
4	6
5	5

Клінічний приклад. Дитина Д., МКАХ №5320, у віці 3 р. 9 міс. з'явилась на контрольний огляд з приводу лікування ГА передпліччя. З анамнезу: у віці 4-х місяців, 5.05.2006 р., дитині проведена інтратуморальна ін'єкція ТЦ та БМ ГА в проекції живлячих її судин, місцезнаходження яких визначили при УЗД. 21.07.2006 р. визначено, що подальший ріст пухлини відсутній, тканина ГА зменшилась в об'ємі, особливо по висоті в дистальних її відділах. Був проведений повторний сеанс інтратуморального введення ТЦ та БМ в віковій дозі у проксимальний відділ пухлини в проекції судин, які її харчують. В процесі подальших контрольних оглядів відмічалась позитивна зворотна динаміка. 17.07.2013 р. на контрольному огляді тканина ГА відсутня, в відновленій шкірі тканин передпліччя спостерігається незначна мережа тонких кровоносних судин. Функція кінцівки не порушена (рис. 10).



А



Б



В



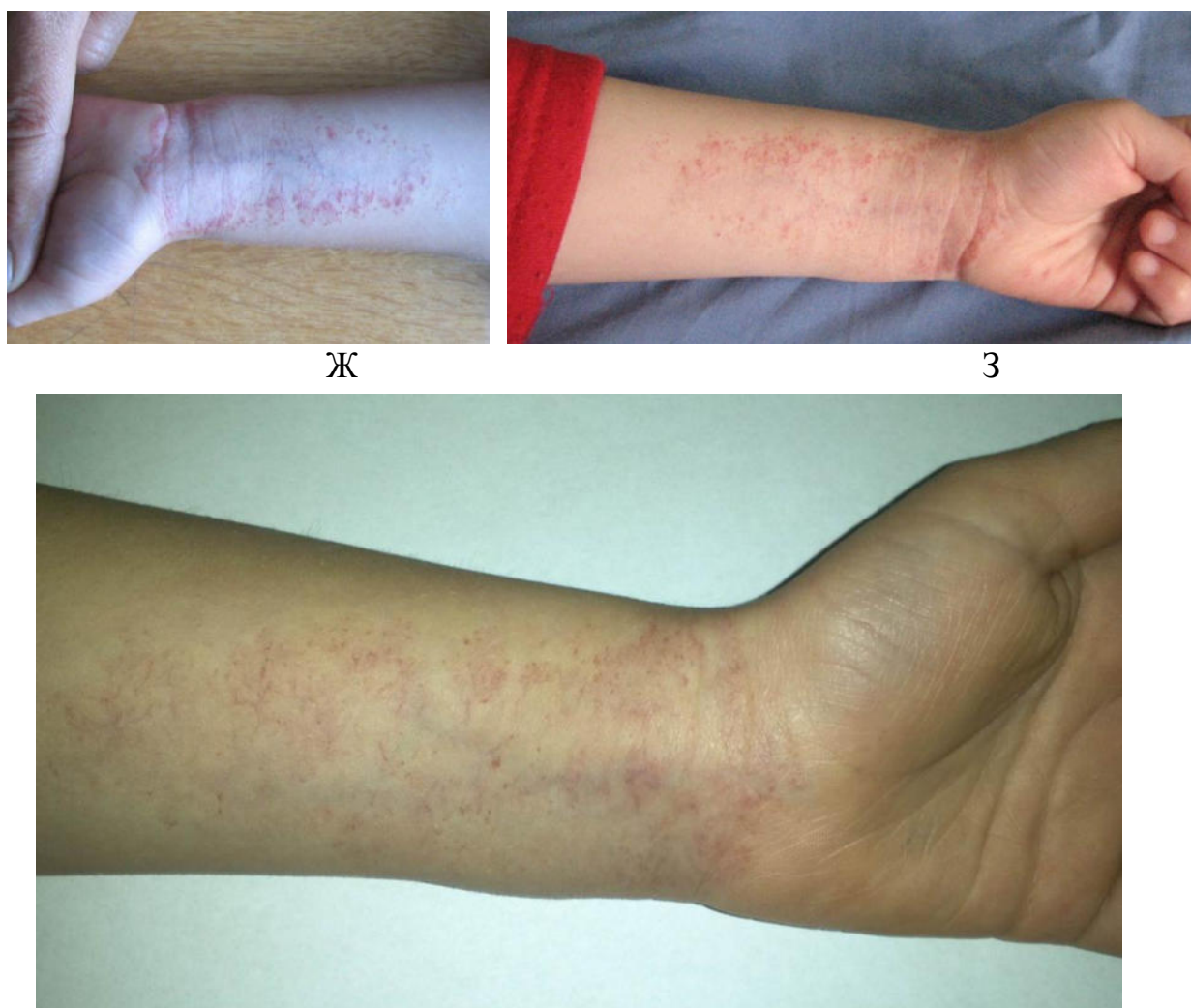
Г



Д



Е



I

Рис. 10. Дитина Д., 7 р., МКАХ №5320. Динаміка зворотного розвитку ГА лівого передпліччя: А – перше введення триамценолону та бетаметазону 5.05.2006 р.; Б – загальний вигляд ГА перед другим сеансом введення триамценолону та бетаметазону 21.07.2006 р.; В – зовнішній вигляд передпліччя 2.03.2007 р.; Г - зовнішній вигляд передпліччя 6.04.2007 р.; Д - зовнішній вигляд передпліччя 8.06.2007 р.; Е - зовнішній вигляд передпліччя 6.03.2009 р.; Ж - зовнішній вигляд передпліччя 18.09.2009 р.; З - зовнішній вигляд передпліччя 16.04.2010 р.; І - зовнішній вигляд передпліччя 28.11.2012 р.

Серед 117 дітей, яким застосовувалось інтратуморальне введення триамценолону та бетаметазону, у 4 пацієнтів (локалізація гемангіом в 2 випадках – задня поверхня шиї, 1 – ділянка лівої грудної залози, 1 – передня черевна стінка) лікування застосовувалось з метою ліквідації рецидивів ГА

після їх попередніх кріодеструкцій в періоді новонародженості та ранньому (до 3-х місяців) віку.

Клінічний приклад. Дитина К., вік 8 міс., МКАХ № 9154. 2.6.2011 р. при амбулаторному огляді мати висуває скарги на рецидив ГА в ділянці задньої поверхні шиї. Із анамнезу: зі слів матері дівчинка хворіє з місячного віку коли по задній поверхні шиї виявили ГА \varnothing до 2,0 см, яка мала схильність до швидкого росту. У віці 1,5 та 4 місяців дитині проведено два сеанси кріодеструкції, які не призвели до повної руйнації пухлини.

При огляді, по задній поверхні шиї справа визначається пухлиноподібне утворення, що виступає над поверхнею шкіри до 6.0 мм, з грубим рубцем. Під витонченою шкірою спостерігаються елементи синюшного кольору тканини ГА, які при натисканні зменшуються в розмірах (рис. 11 А).



А



Б

Рис. 11. Дитина К., МКАХ, 1, 5 р. № 9154, д-з: рецидив ГА задньої поверхні після кріодеструкції. Зовнішній вигляд: А – до лікування (вік 8 місяців); Б – після лікування (вік 1 рік).

Дитині інтратуморально у віковій дозі введено тріамценолон та бетаметазон, в напрямку від периферії до центру.

На контрольному огляді у віці 1 року, при пальпації тканина ГА не визначається, рубець зменшився в розмірах, ніжний, спостерігаються незначні залишки внутрішньошкірних судин у вигляді слабо розгалуженої мережі у верхній частині ділянки лікувального впливу (рис. 11 Б).

З метою підвищення ефективності місцевого впливу ТЦ та БМ на тканину ГА, в якості доповнення даного мініінвазивного методу нами застосовано одномоментне інтратуморальне введення суміші синтетичних глюкокортикостероїдів триамценолон та бетаметазон у вікових дозах згідно інструкцій щодо застосування препаратів з послідуочим тривалим стисненням поверхні пухлини відповідною термопластичною прокладкою (патент України на корисну модель №32655 "Спосіб тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей" від 26.05.2008 р., бюлетень №10).

Спосіб здійснюється наступним чином. Після обробки поверхні ГА розчином антисептика, тонкою голкою, в напрямку від периферії до центру пухлини в її товщу вводять ТЦ + БМ. Після зупинки можливої кровотечі, на поверхню пухлини накладають прокладку, яка за своїми контурами повністю відповідає контурам ГА, і фіксують її щільно притискаючи до поверхні ГА.

Клінічний приклад. Дитина Р., вік 8 міс., МКСХ №5147 23.04.2019 р. госпіталізований на стаціонарне лікування з діагнозом: Гемангіома в ділянці лівого передпліччя. З анамнезу відомо, що згідно до спостережень матері судинне утворення було визначено безпосередньо після народження дитини. за останні 2 місяці спостерігається тенденція до збільшення ГА та періодичних кровотеч із підшкірних судин.

Дитині інтратуморально, у віковій дозі, введені ТЦ та БМ з одночасним створенням давлучої пов'язки на ГА (рис. 12).



А

Б



В

Г

Д

Рис. 12. Дитина Р., вік 8 міс., МКСХ №5147. А–Б – етапи інтратуморального введення ТЦ та БМ; В – виготовлення палетки по контуру ГА; Г – формування прокладки з термопластичного синтетичного матеріалу "Полевик" згідно до контурів палетки; Д – зовнішній вигляд давлючої прокладки над поверхнею ГА.

Серед 117 пацієнтів у яких мініінвазивне лікування ГА відбувалось шляхом інтратуморального введення ТЦ та БМ, у 28 дітей, при локалізації судинних утворень на кінцівках, терапія була доповнена місцевою пресією тривалість якої визначалась індивідуально, з урахуванням інволютивних змін в тканині пухлини. Тензійна фіксація давлучої прокладки в середньому складала $12,0 \pm 1,0$ діб після кожного введення препаратів.

З метою оцінки ефективності тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей, проведено порівняння термінів одужання із групою пацієнтів, у яких мініінвазивний спосіб лікування ГА обмежувався лише інтратуморальним введенням ТЦ та БМ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Групи порівняння за методами лікування	Терміни одужання (міс.)	p
Інтратуморальне введення ТЦ+БМ (n=85)	$8,4 \pm 0,3$	<0,05
Інтратуморальне введення ТЦ+БМ із доповненням місцевою пресією (n=28)	$7,2 \pm 0,2$	

Відповідно до отриманих даних, одужання в групі дітей, у яких інтратуморальне введення ТЦ та БМ було доповнено місцевою пресією тканин ГА, відбувалось в 1,17 рази швидше.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інтратуморальне введення суміші синтетичних глюкокортикостеростероїдів триамценолону та бетаметазону викликає розпад білків пухлини, який супроводжується підвищенням рівнів серомукоїдів та сіалових кислот протягом першого тижня, що може свідчити о наявності індукованого таким чином локального запалення внаслідок деструктуризації тканини ГА, а визначення їх рівня може служити в якості показника активності такого запалення.

Інтратуморальне введення триамценолону та бетаметазону сприяє максимальному збільшенню білків гострої фази запалення до 7 доби

лікування: рівень серомукоїдів перевищував у чотири рази величину показника до початку лікування ($0,72 \pm 0,05$ од. опт. щільності проти $0,18 \pm 0,02$ од. опт. щільності відповідно, $p < 0,05$), рівень сіалових кислот перевищував у 1,76 разу величину показника до початку лікування ($3,52 \pm 0,5$ ммоль/л проти $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л, відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про наявність інтенсивного руйнівного ефекту тканини ГА.

Малоінвазивне лікування ГА шляхом інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону дозволяє досягти задовільних косметичних та функціональних результатів у 95,73%, що дозволяє розглядати його в якості альтернативи хірургічного висічення пухлини, при якому виникають технічні труднощі через важкість видалення дифузних та неінкапсульованих новоутворень без ризику пошкодження оточуючих тканин і виникнення кровотеч.

Доповнення інтратуморального введення ТЦ та БМ місцевою пресією тканин ГА, дозволило скоротити тривалість лікування, яке в даній групі пацієнтів відбувалось в 1,17 рази швидше.

РОЗДІЛ V. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ МЕТОДОМ ПРОПРАНОЛОЛТЕРАПІЇ

У відповідності до методології даного розділу дослідження при виявленні кожного нового пацієнта з ГА виникала необхідність визначення точного діагнозу та показів до лікування. Покази до початку лікування визначались динамічно, тобто із багаторівневою оцінкою факту прогресування пухлини.

Згідно до дизайну дослідження, були визначені наступні критерії включення пацієнтів лише з інфантильними ГА:

- множинні ГА (більше 3-х незалежних елементів (судинних пухлин);
- ГА з прогресуючим ростом (збільшення росту та об'єму пухлини);
- розлога ГА (площа ГА > 5 см²);
- ГА з критичною локалізацією;
- ГА з підшкірною локалізацією в важкодоступних місцях.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: системні захворювання; захворювання дихальної системи (схильність до бронхоспазмів, бронхіальна астма); захворювання серця (вроджені вади, порушення атріовентрикулярної провідності, блокади, синусова брадикардія, різко виражена недостатність кровообігу); гіперглікемія; метаболічний ацидоз; спастичний коліт. Окрім цього перелік критеріїв виключення визначався протипоказами до прийому пропранололу та його можливими побічними властивостями.

В якості завершення лікування були обрані наступні критерії:

- факт повної інволюції ГА;
- рішення батьків пацієнта про небажання продовжувати лікування;
- відсутність зменшення розмірів ГА на протязі останніх 2 місяців.

Завершення лікування пропранололом відбувалось шляхом поступової відміни препарату протягом 2-3 тижнів.

З урахуванням наведених критеріїв включення та виключення пацієнтів, в дослідження було долучено 129 дітей, у яких разом було 211 ГА.

Розподіл ГА за локалізацією наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Локалізація гемангіоми	Кількість гемангіом	
	абс.	%
Скальп	19	9,0
Верхня кінцівка	19	9,0
Ніс	17	8,06
Щока	16	7,58
Верхня повіка	15	7,11
Статеві органи та промежина	14	6,64
Лоб	11	5,21
Передня черевна стінка	11	5,21
Спина	11	5,21
Нижня кінцівка	11	5,21
Грудна клітка	10	4,74
Нижня повіка	9	4,27
Верхня губа	6	2,84
Шия	6	2,84
Вухо	5	2,37
Нижня губа	5	2,37
Стопа	5	2,37
Печінка	5	2,37
Кисть	4	1,91
Підборіддя	2	0,95
Слизові оболонки ротової порожнини	2	0,95
Сідниці	2	0,95
Легені	2	0,95
Брижа тонкої кишки	2	0,95
Грудна залоза	1	0,47
Товста кишка	1	0,47
Всього	211	100

Серед дітей даної групи в 65,4% переважали пацієнти з локалізацією пухлин на естетично важливих ділянках голови, шиї, критичних зонах та при розташуванні ГА на вісцеральних органах.

Віковий склад пацієнтів наведено на рис. 5.1.

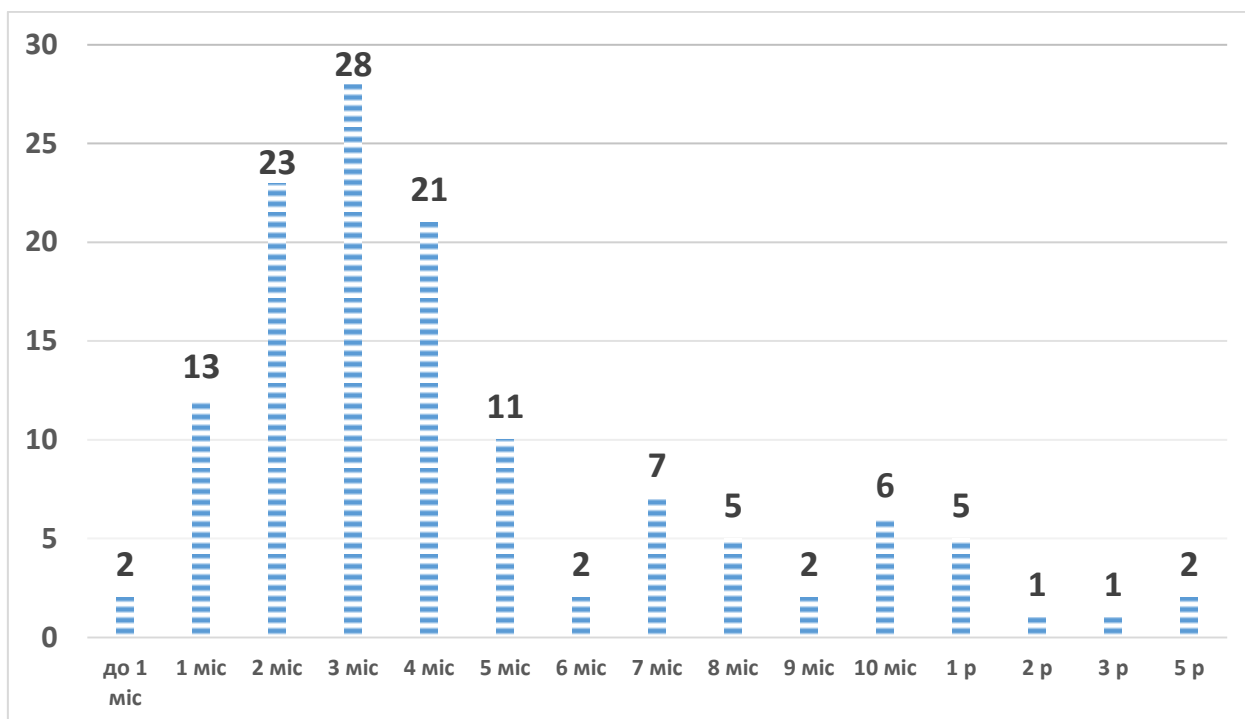


Рис. 5.1. Діаграма розподілу пацієнтів за віком перед початком лікування.

Найбільша кількість, 96 (74,42%) обстежених пацієнтів припадала на вік від 1 до 5 місяців, пухлини яких відносились до інфантильних ГА.

Співвідношення пацієнтів за статтю Ч/Ж становило 1,6:1. Кількісний розподіл пацієнтів за статтю представлено на рис. 5.2.

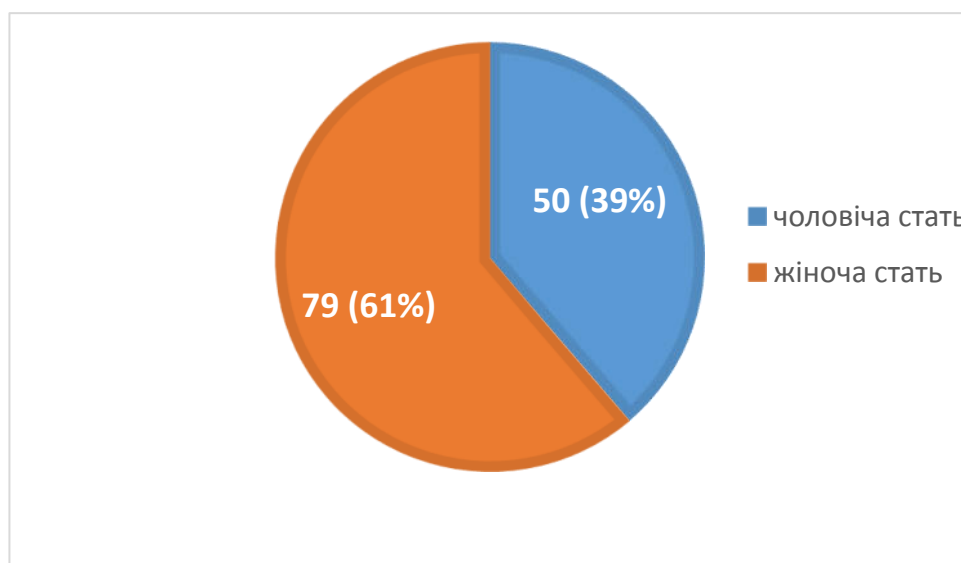


Рис. 5.2. Розподіл пацієнтів за статтю.

Пропранолол терапія впроваджена в нашій клініці з 25.09.2012 р.

Лікування пропранололом складалось з двох фаз: стаціонарної та амбулаторної. Програма лікування пропранололом відбувалась із суворим дотриманням розробленого протоколу обстеження пацієнтів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Протокол обстеження пацієнтів з інфантильними ГА

Діагностичний захід	До початку лікування	В процесі лікування
Клінічний огляд (тактика динамічного спостереження)	Обов'язково Визначення маси тіла	1 раз на місяць Контроль маси тіла
Фотореєстрація	Обов'язково	1 раз на місяць
УЗД + доплерографія	Обов'язково	1 раз на місяць
Кардіологічне обстеження (УЗД серця, ЕКГ, консультація кардіолога (за необхідністю Холтерівський моніторинг)	Обов'язково	1 раз на місяць
Контроль за рівнем глюкози	Обов'язково	Кожні 7-10 днів
КТ та/або МРТ з судинним підсиленням, ангіографія (за необхідністю)	За необхідністю	За необхідністю
Біопсія	За необхідністю	За необхідністю
Консультація суміжних фахівців	За необхідністю	За необхідністю

УЗД серця проводили на УЗ апараті «PHILIPS HD 11XE», датчик мультисекторний мікроконвексний з частотою 3-8 МГц в режимі постійно-хвильового доплеру, в режимі кольорового доплерівського картування. Початок пропранолол терапії відбувався лише в умовах стаціонару, і який був спрямований на підвищення дози препарату шляхом титрування його

доза з 0,5 до 2 мг/кг, з метою запобігання небажаних реакцій, під контролем рівня артеріального тиску та пульсу, показників глюкози крові та ЕКГ, так як неселективний β -адреноблокатор пропранолол зменшує силу та частоту серцевих скорочень. В перші 6-12-18-24 годин після призначення пропранололу контролювали артеріальний тиск та пульс у пацієнта.

У всіх дітей через 36 - 48 годин після початку пропранолол терапії відмічалась зміна кольору поверхні пухлини від інтенсивного червоного до синюшного (фіолетового). Пухлинне утворення набувало м'якої консистенції, зменшувалась напруженість тканин ГА. В 80 % випадків на протязі 1-2 тижня лікування спостерігали часткову регресію ГА – зменшення об'єму пухлини, зупинки її росту, появи на поверхні ГА білястих острівців (ділянок сполучної тканини, яка заміщувала ангіоматозну тканину).

На 3-4 добу після виконання ЕКГ та відсутності побічних ефектів, при виході на дозу 2 мг/кг, пацієнт переводився на амбулаторне лікування, з обов'язковим контрольним оглядом через 14 днів, а потім через 1 місяць з метою оцінки переносимості препарату. Через 1 місяць після призначення препарату проводилось УЗД пухлини, її планіметричне дослідження. При кожному щомісячному контрольному огляді, проводили фото фіксацію пухлини з контролем динаміки її розмірів та кольору, а при зміні масо-ростових показників пацієнта проводили необхідну корекцію дози препарату.

Стаціонарна фаза лікування складала 5 - 6 днів.

Під час стаціонарної фази лікування пропранололом проводилось навчання батьків методології дотримання режиму під час проведення терапії, яке включало всебічне інформування стосовно тривожних симптомів, що можуть свідчити про ускладнення терапії. В послідуючому проводилось щомісячне динамічне спостереження в амбулаторних умовах із обов'язковим УЗ-контролем ГА та серця.

При проведенні пропранолол терапії нами враховувався той факт, що вазоконстрикція, інгібування ангіогенезу та індукція апоптозу не завжди призводить до повного регресу ГА, і після припинення лікування її ріст

здатний відновитись [52]. Тому лікування нами продовжувалось до завершення проліферативної фази ГА (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Схема лікування пропранололом (модифіковано за А. Нorev та А. Zvulunov, (2015) [172]).

Початок стаціонарного лікування із біжучим контролем	
Попередні дослідження:	
ЕКГ, УЗД серця, консультація кардіолога	
При підшкірній або глибокій локалізації ГА – доплерівська сонографія, СКТ	
Схема дозування:	
1 доба – по 0,5 мг/кг на добу	Прийом препарату в рівних дозах відбувається після прийому їжі
2 доба – по 1,0 мг/кг на добу	
3 доба – по 2,0 мг/кг на добу	
В періоді збільшення дози після кожного прийому контроль: АТ, ЧСС та глюкози крові	
Контрольні дослідження в фазі амбулаторного лікування	
В перший місяць – щотижнево, а в послідуочому 2 рази на місяць: ЧСС, АТ	
Кожний місяць – оцінка динаміки змін ГА, при підшкірній або глибокій локалізації ГА – доплерівська сонографія	
Щомісячно – корекція дози препарату у відповідності до змін маси тіла	
Завершення лікування	
Поступове щотижневе зниження прийому спочатку до двох доз, а потім до однієї дози на день	

В групі дослідження тривалість лікування складала від 5 до 8 місяців (в середньому $6,5 \pm 0,5$ місяців). Клінічно значимих побічних ефектів при застосуванні пропранололу в нашій практиці не зафіксовано.

Клінічний випадок. Дитина Т., вік 6 міс., МКСХ №554, 15.01.19 р. госпіталізована на стаціонарне лікування з діагнозом: Гемангіоматоз, гемангіоми правої заушної ділянки, правого передпліччя та бокової поверхні грудної клітки справа. Із анамнезу відомо, що пухлино подібні утворення з'явилися у дитині у віці 2 тижні. ГА в правій заушній ділянці має тенденцію до збільшення. Амбулаторне лікування арутимолом виявилось неефективним. При огляді в правій заушній ділянці визначається пухлиноподібне утворення площею $6,8 \text{ см}^2$, темно червоного кольору, яке виступає над поверхнею шкіри до 8,0 мм. При натисканні утворення бліднішає та зменшується в розмірах. Загальний аналіз крові при госпіталізації: Ер. – $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$; Нь - 113 г/л; L – $8,48 \times 10^9/\text{л}$; п3, с15, е2, м2, л76, вір.2; Trb - $280 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – 2 мм/год. Цукор крові 5,0 ммоль/л. Згортання: початок 4'10", кінець 4'40". При проведенні НСГ, ЕКГ та УЗД серця патології не виявлено. Заключення кардіолога: даних за серцево-судинну патологію не виявлено.

Згідно до розробленої схеми, дитині призначена терапія пропранололом: 17.01.19 р. – $6 \text{ мг} \times 1 \text{ р/д}$; 18.01.19 р. – $6 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$; 19.01.19 р. - $6 \text{ мг} \times 3 \text{ р/д}$. Переносимість препарату задовільна. З рекомендаціями, 22.01.2019 р. пацієнтка в задовільному стані виписана на амбулаторне лікування. При виписці (5 доба прийому пропранололу), ГА сплющилась до 6,0 мм над поверхнею шкіри, на поверхні пухлини з'явилися ділянки блідо-рожевого та білісуватого кольору, консистенція її стала менш еластичною.

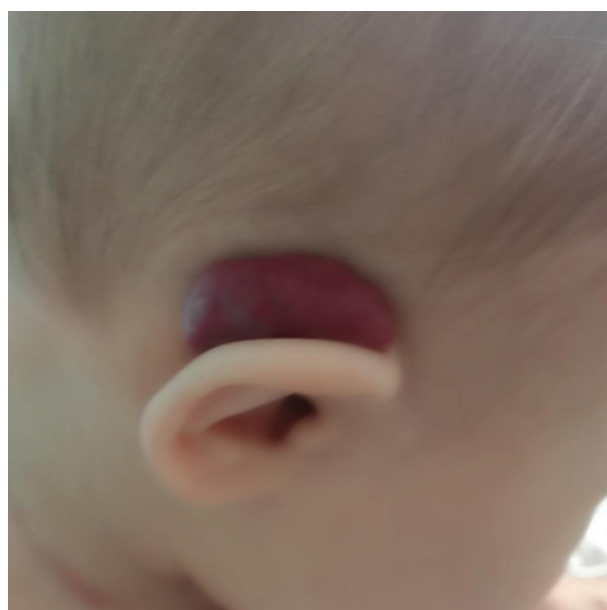
Дитина Т., вік 7 міс., МКАХ №18.10286, 14.02.19 р. оглянута в амбулаторних умовах. При огляді зафіксована зупинка росту ГА, зменшення її в розмірах. На момент огляду ГА виступає над поверхнею шкіри на 1,5 – 2,0 см. Колір пухлини на всій поверхні переважно блідо – рожевий, зі значними ділянками білісуватого кольору. Консистенція ГА при пальпації

м'яко-еластична. Контрольна ЕКГ та УЗД серця без патології. Цукор крові 4,8 ммоль/л. Проведена корекція дози пропранололу згідно із доданою масою тіла.

На контрольному огляді 15.03.19 р. у віці 8 міс. у пацієнтки спостерігається подальший регрес ГА правої завушної ділянки. Пухлина мала площу 4,2 см², поверхня блідо рожевого кольору, задня частина наближалась до тілесного кольору. На всій площі ГА візуально визначаються ділянки "здорової шкіри". При пальпації залишкова тканина пухлини знаходиться на рівні шкіри. Після обстеження серцево-судинної системи, яке не виявило патологічних змін, скорегована, відповідно до маси тіла, доза пропранололу. Надані рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження (рис. 5.3).



А



Б



В

Г

Рис. 5.3. Дитина Т., вік 6 міс., МКСХ №554. Діагноз: ГА правої завушної ділянки. А – зовнішній вигляд пухлини перед початком лікування 15.01.19 р.; Б - зовнішній вигляд пухлини наприкінці стаціонарного етапу лікування 22.01.19 р. Дитина Т., вік 7 міс., МКАХ №18.10286. В - зовнішній вигляд ГА 14.02.19 р., Г - зовнішній вигляд ГА 16.03.19 р.

В певних клінічних ситуаціях, у трьох пацієнтів, серед 129 дітей, лікування у яких відбувалось із використанням пропранололу, проведення терапії β – адреноблокаторами застосовували в якості етапу підготовки до операції, остаточною метою якої була косметична корекція шляхом усунення надлишків м'яких тканин (шкіри і підшкірно-жирової клітковини).

Клінічний випадок. Дитина К., вік 1р. 2 міс., МКСХ №6119, 28.05.2014 р. госпіталізована зі скаргами на наявність пухлиноподібного утворення, яке заміщує ніс. З анамнезу – утворення у вигляді червоної крапки з'явилося одразу після народження, мало тенденцію до інтенсивного росту. Локально в ділянці носа наявне пухлинне утворення розмірами 4,0×5,0 см, червоного кольору, при пальпації м'яко-еластичної консистенції, безболісне (рис. 5.4).



А



Б

Рис. 5.4. Дитина К., вік 1р. 2 міс., МКСХ №6119. Загальний вигляд від 28.05.2014 р. Д - з: гемангіома носа. А – фас; Б – профіль.

2.06.2014 р. дитині проведено КТ кісток черепа. Заключення: пухлина зовнішнього носа без інвазії в пазухи.

Після обстеження, на якому патології з боку серцево-судинної системи не виявлено, з метою передопераційної підготовки, розпочато лікування анаприліном, повна доза 20 мг/добу, з відповідною корекцією дози препарату щомісяця під контролем ЕКГ.

При контрольному огляді через 4 місяці лікування анаприліном визначена зупинка росту ГА, поява "білісуватих" сполучнотканинних ділянок, які заміщували тканину пухлини (рис. 5.5).



А

Б

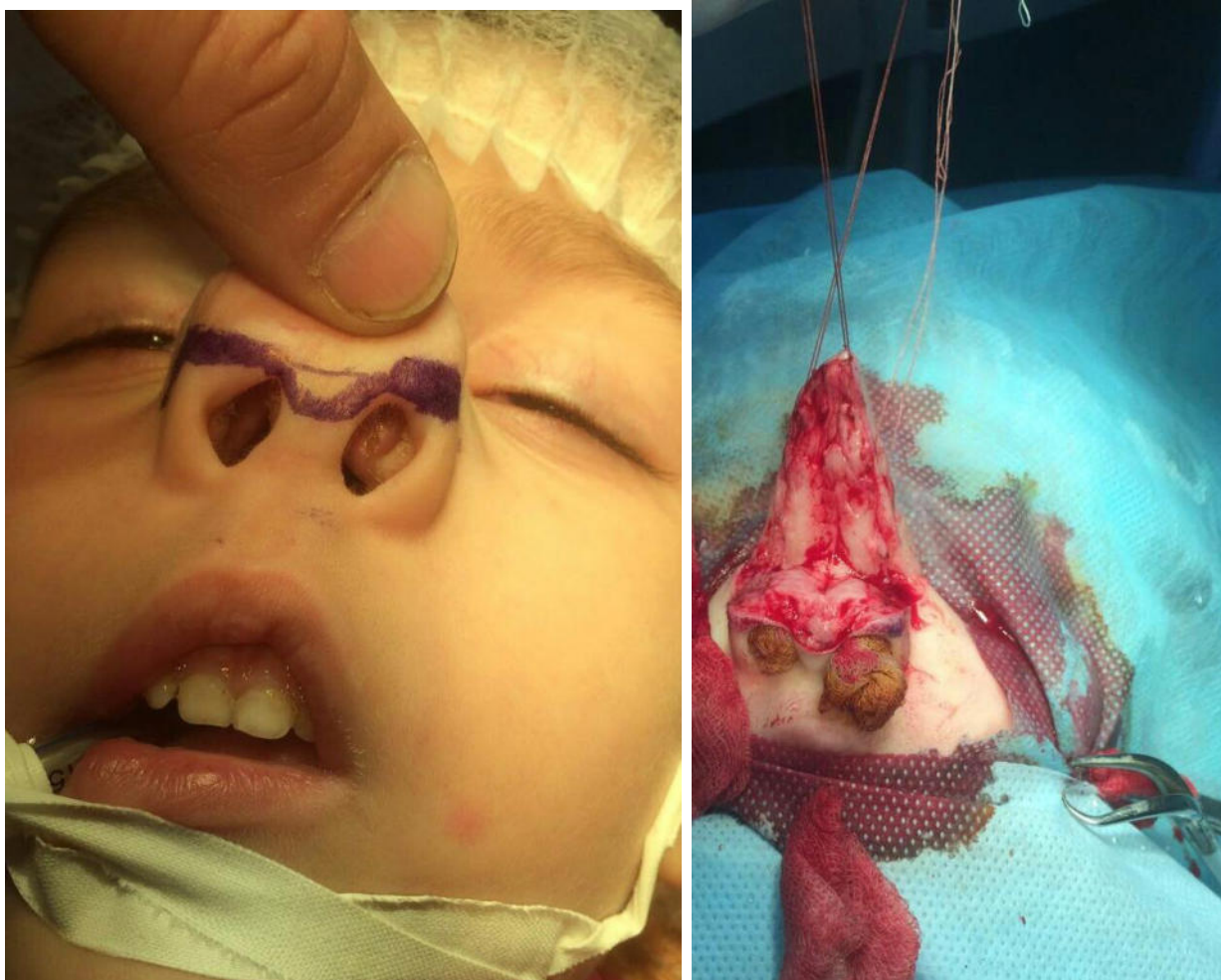
Рис. 5.5. Дитина К., вік 1, 5 р. Д-з: гемангіома носа. Зовнішній вигляд ГА через 4 місяці лікування анаприліном. А – фас; Б – профіль.

Дитина К., вік 3р. 9 міс., МКСХ №4683, 28.05.2014 19.04.2017 р. була госпіталізована на стаціонарне лікування з метою оперативного лікування – видалення залишків ГА носа. Загальний стан дитини задовільний. Локально: на носі визначається пухлино подібне утворення бурого кольору, розмірами 4,0×4,0 см, шкіра над яким має рубцеві змін. Із анамнезу: дитина отримала терапію анаприліном на протязі 12 міс. Спостерігається регрес пухлини з формуванням ангіофіброми (рис. 5.6).



Рис. 5.6. Дитина К., вік 3р. 9 міс., МКСХ №4683. Д-з: гемангіома носа. Зовнішній вигляд ГА.

20.04.2017 р. дитині проведено оперативне лікування – видалення пухлини (протокол операції №72). Після обробки операційного поля тричі розчином бетадину, "П"- подібним розрізом розсічена шкіра в нижній та бокових поверхнях пухлини, краї якої взято на лігатурні утримувачі (рис. 5.7).



А

Б

Рис. 5.7. Дитина К., вік 3р. 9 міс., МКСХ №4683. Д-з: гемангіома носа. Етапи операції: А – маркування лінії "П"- подібного розрізу; Б – формування клаптя шкіри на лігатурних утримувачах.

Тупо – гостро від здорових тканин відсепаровані та видалені залишки тканини ГА, шкірний клапоть фіксований швами з формуванням форми носа (рис. 5.8).



А

Б

Рис. 5.8. Дитина К., вік 3 р. 9 міс., МКСХ №4683. Д-з: гемангіома носа. Етапи операції: А – видалення залишків ГА із оточуючих тканин; Б – зовнішній вигляд сформованого носа після накладання швів на шкіру.

Післяопераційний період мав задовільний перебіг. Рана зажила первинним натягом. Післяопераційний набряк тканин зник. Послідовно, під загальним знеболенням, 8.05.2017 р. зняті шви на шкірі. Дитина в задовільному стані виписана на амбулаторне лікування (рис. 5.9).



Рис. 5.9. Дитина К., вік 3р. 9 міс., МКСХ №4683. Д-з: гемангіома носа. Загальний вигляд післяопераційної рани перед зняттям швів 8.05.2017 р.

Гістологічне заключення видаленої ГА (№№ 21408, 22979): в надісланому матеріалі визначається фіброзно - жирова тканина серед якої розташовані волокна скелетних м'язів, нервові стовбури, великі судини різних типів з потовщеною стінкою (рис. 5.10).

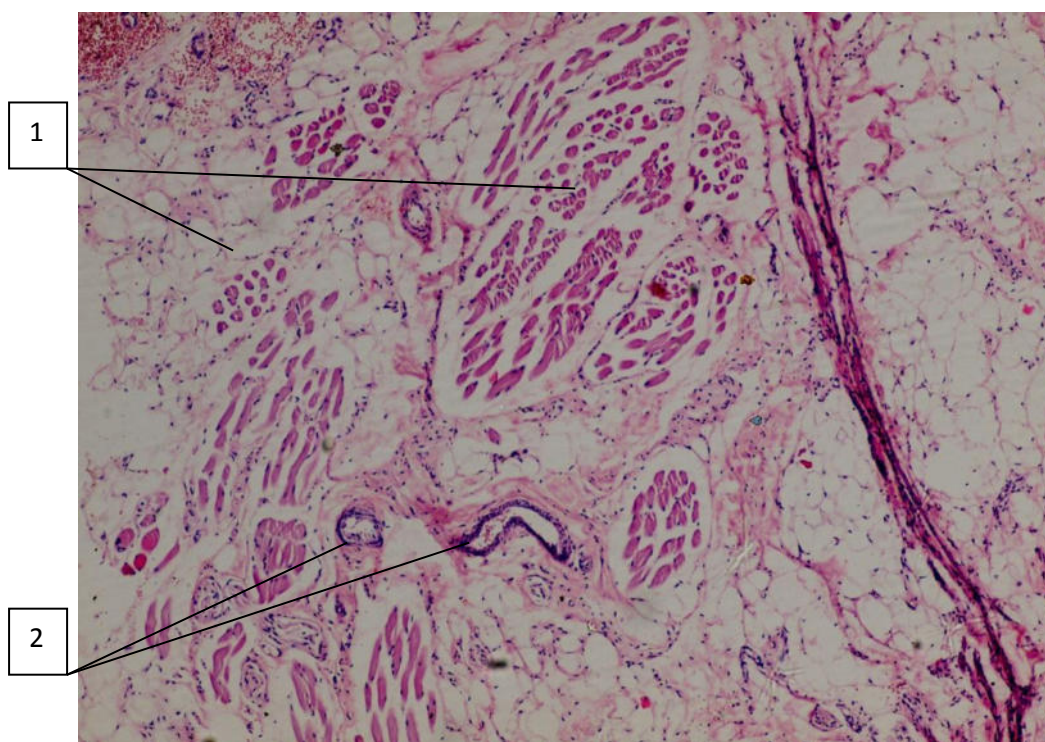


Рис. 5.10. Дитина К., вік 3р. 9 міс., МКСХ №4683. Д-з: гемангіома носа. Мікропрепарат видаленої ГА: 1 – фіброзно – м'язово – жирова тканина з нервовими стовбурами; 2 – зрілі судини різних типів. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

В групі дітей, які отримували терапію пропранололом, було 10 пацієнтів із вісцеральною локалізацією судинних пухлин, в тому числі 5 хворих з множинними ГА печінки. Вік пацієнтів складав від 7,5 місяців до 3-х років. На тлі терапії β – адреноблокаторами в усіх клінічних ситуаціях було досягнуто гарного лікувального ефекту.

Клінічний приклад. Дитина Т., дата народження 22.6.2013 р., МКСХ №1295, 3.2.2014 р. була госпіталізована у відділення онкогематології ВОДКЛ з метою верифікації діагнозу. Із анамнезу відомо, що місяць тому назад при УЗД ОЧП виявлено вогнищеве ураження печінки та підвищені рівні альфафетопротеїну (79,02 мг/мл при нормі до 28 мг/мл). Анамнез життя – дитина від 4 вагітності, 3 пологів. Маса при народженні 3300 г, довжина тіла 53 см, вигодовування грудне, масу набирає добре. До 3-х місячного віку –

прегнанова жовтяниця з рівнем білірубіну 205 мкмоль/л, яка поступово зникла. Загальний аналіз крові від 3.2.14 р.: Нв-123 г/л, Ер. $4,1 \times 10^{12}$ /л, Л. $9,8 \times 10^9$ /л, ШОЕ 5 мм/год. Біохімічні порушення функції печінки відсутні.

При УЗД печінки від 3.2.2014 р. виявлені багаточисельні вогнища розмірами від 3 до 8 мм. Ознаки портальної гіпертензії відсутні. Нижній край печінки +3,5 см. КТ ОЧП та ОГК з контрастуванням – ознаки дифузного вогнищевого ураження печінки (рис. 5.11).

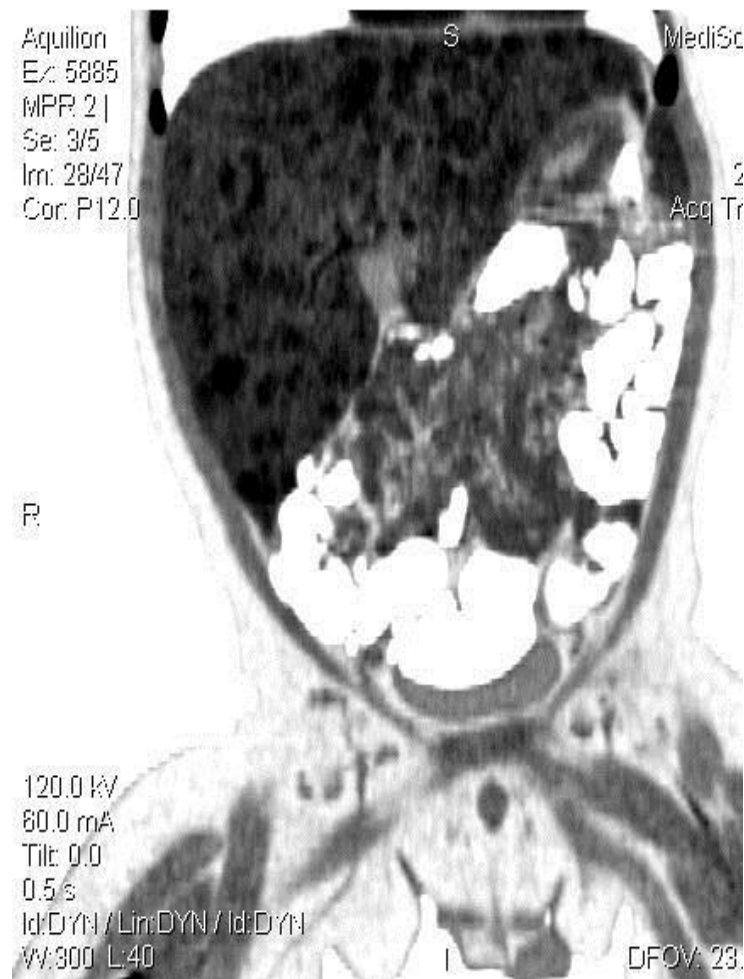


Рис. 5.11. Дитина Т., вік 7,5 міс., МКСХ №1295. Фронтальний КТ-скан ОЧП. Вогнищеві ураження печінки.

5.2.2014 р. дитині проведена лапароскопічна біопсія пухлин печінки. При лапароскопічній візуалізації печінки визначається її тотальне ураження типовими гемангіомами розмірами від 0,5 до 2,0 см (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Дитина Т., вік 7,5 міс., МКСХ №1295. Лапароскопія. Ендоскопічна візуалізація множинних гемангіом печінки.

При гістологічному дослідженні від 6.2.14 р. (препарати № 6506-07) з'ясовано, що утворення в печінці представлено як невеликими ділянками солідної будови із ендотеліоцитів (переважно в центральних відділах), так і капілярами на різних стадіях диференціювання. В периферичних відділах капіляри в основному мають чітко сформовану стінку, ендотеліальне вистилання, круглястий або кругло-втягнутий просвіт, який не містить елементів крові та плазми. Одночасно з судинами капілярного типу визначаються поодинокі судини гемомікроциркуляції по типу артеріол та венул, в просвітах яких визначається невелика кількість еритроцитів. Діагноз: Капілярна гемангіома печінки (рис. 5.13).

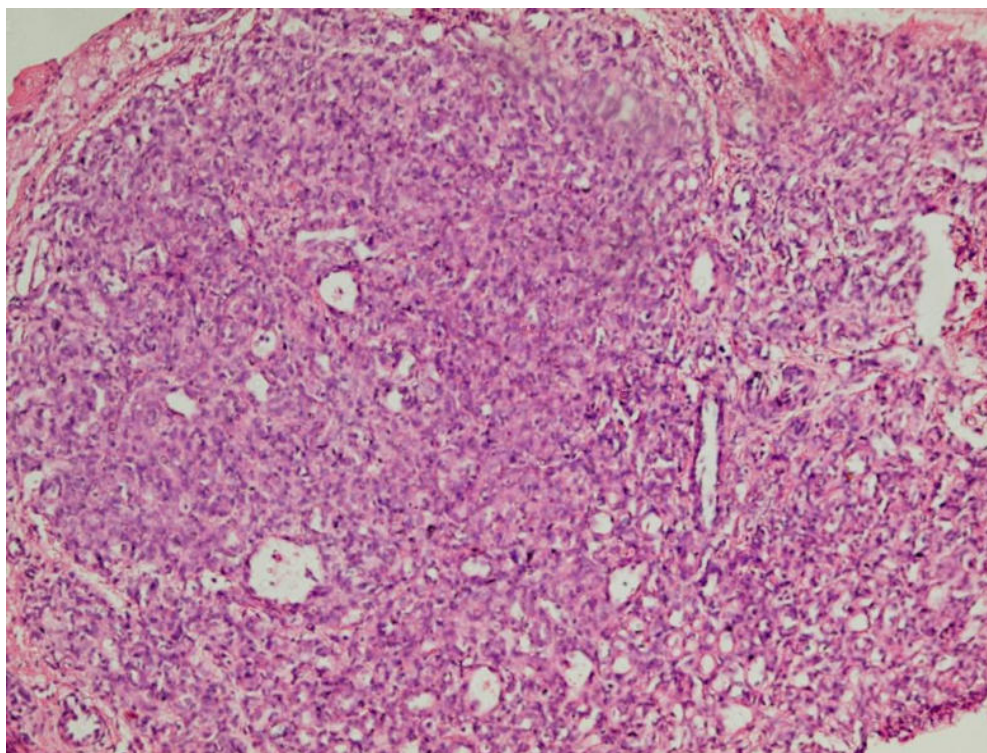


Рис. 5.13. Дитина Т., вік 7,5 міс., МКСХ №1295. Мікрофото. Судини капілярного типу, поодинокі артеріоли та венули з еритроцитами в їх просвіті. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 200$.

З 26.2.2014 р., після дослідження серцево-судинної системи (ЕКГ, УЗД серця, консультація кардіолога), дитині розпочато пропранололтерапію. Початок пропранолол-терапії був спрямований на підвищення дози препарату шляхом титрування його дози з 0,5 до 2 мг/кг, з 4.3.2014 р., для запобігання небажаних реакцій, під контролем рівня артеріального тиску та пульсу, показників глюкози крові та ЕКГ, так як неселективний β -адреноблокатор пропранолол зменшує силу та частоту серцевих скорочень. В перші 6-12-18-24 годин після призначення пропранололу контролювали артеріальний тиск та пульс дитини. На 6 добу після виконання ЕКГ та відсутності побічних ефектів, вийшли на повну дозу в 10 мг 3 рази на добу. 6.3.14 р. пацієнт переведений на амбулаторне лікування за місцем проживання. При контрольному огляді через 14 днів, а в послідууючому 1 раз

на місяць патологічних явищ та реакцій не визначалось, переносимість препарату задовільна.

Через 5,5 місяців, 28.8.2014 р. дитині проведено контрольне СКТ дослідження ОЧП. Заключение: Повна ремісія (рис. 5.14).



Рис. 5.14. Дитина Т., вік 13 міс. Фронтальний КТ-скан ОЧП. Відсутність гемангіоматозних вогнищ в тканині печінки.

Таким чином, результати проведеного лікування ГА пропранололом, відповідно до критеріїв включення пацієнтів в розроблений протокол, свідчать про високу ефективність даного консервативного методу в лікуванні інфантильних судинних пухлин зовнішньої локалізації, а також гемангіом у дітей при їх вісцеральній локалізації та в якості етапу лікування перед оперативною корекцією косметичного дефекту.

Динамічне кардіологічне обстеження (ЕКГ, УЗД серця, спостереження дитячим кардіологом) на всіх етапах та стадіях лікування β – адреноблокатором дозволяє попередити небажані ефекти з боку серцево – судинної системи на фоні терапії пропранололом, що свідчить про можливість досягнення відносної безпечності даного виду лікування.

Крім того, ретельне проведення комплексного обстеження, до якого входить УЗД з доплером судин, дозволило визначати індивідуальну тривалість терапії для кожного пацієнта та мінімізувати відсоток ребаунд – синдрому.

Отже, в усіх випадках завершеного проведення пропранололтерапії, вдалось отримати добрі та задовільні результати лікування.

Суворе дотримання розробленого протоколу лікування з обов'язковим контролем показників гемодинаміки на стадії підбору дози пропранололу дозволяє мінімізувати ризики ускладнень та небажаних явищ.

Мініінвазивне лікування інфантильних ГА методом пропранололтерапії, особливо при локалізації останніх в анатомічно складних ділянках організму, може і повинно розглядатись в процесі розробки індивідуальної програми лікування у якості першої лінії терапії судинних пухлин.

РОЗДІЛ VI

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРВАСКУЛЯРНИХ УТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ

Сьогодні питання діагностики ГА, особливо зовнішньої локалізації не викликають труднощів у клініцистів. На теперішній час лишаються невирішеними два важливих питання, перше – чи потрібно лікувати, і друге – як лікувати? І досі ведуться дебати – лікувати гемангіому безпосередньо після її виявлення, або вибрати позицію динамічного спостереження.

Існуючі способи лікування, зазвичай, спрямовані на різноманітну комбінацію методів, але це не дає відмінних результатів, що вимагає від науковців різних спеціальностей і практикуючих лікарів пошуку та застосування нових комбінацій вже існуючих методів, розробки нових методів з використанням інноваційних технологій. Однак, потрібно вважати аксіомою той факт, що ліквідація ГА є успішною тільки тоді, коли досягнуті відмінні функціональний та косметичний результати.

Крім того, на сьогоднішній день відсутня чітка думка про можливість та доцільність очікувальної тактики в залежності від виду та локалізації гемангіоми, так як іноді ранній початок лікування є найбільш цінним профілактичним та лікувальним заходом.

В даному розділі була надана характеристика пацієнтів, покази до початку лікування у яких були виставлені динамічно, тобто із багатоступеневою оцінкою росту ГА.

Дані наведені в табл. 6.1 дозволяють охарактеризувати групу дослідження з урахуванням обраних критеріїв включення.

Таблиця 6.1.

Розподіл ГА на групи дослідження відносно показів до ініціації лікування.

Покази до лікування	Кількість гемангіом	
	Абс.	%
Множинні гемангіоми	73	12,13
Гемангіоми критичних локалізацій	261	43,36
Гемангіоми ускладнені кровотечею, виразкуванням	66	10,96
Прогресування росту гемангіоми	187	31,06
За вимогою батьків	15	2,49
Всього	602	100

На наш погляд, певний інтерес представляють дані таблиці 6.2, які свідчать про те, що тривалість захворювання більше 6 місяців була у 254 (50,8%) пацієнтів.

Важливість цих даних про початок лікування, відображають не тільки час початку лікування пацієнтів в умовах лікарні III рівня акредитації, але й свідчить про невиправданість очікувальної тактики майже в 50% випадків, характеризують загальні негативні показники термінів спостереження за місцем проживання та низьку звертаємість батьків пацієнтів за медичною допомогою, в тому числі і через недостатню обізнаність та низьку настороженість відносно визначеної патології.

Таблиця 6.2.

Розподіл пацієнтів із гемангіомами в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
0 - 2 тиж.	6	1,2
2 тиж. – 1 міс.	7	1,4
1 – 2 міс.	39	7,8
2 – 3 міс.	56	11,2
3 – 4 міс.	59	11,8
4 – 5 міс.	50	10,0
5 – 6 міс.	37	7,4
6 – 7 міс.	21	4,2
7 – 8 міс.	23	4,6
8 – 9 міс.	14	2,8
9 – 10 міс.	10	2,0
10 – 11 міс.	14	2,8
11 – 12 міс.	53	10,6
1 рік	35	7,0
2 роки	18	3,6
3 роки	11	2,2
4 роки	8	1,6
5 років	7	1,4
6 років	4	0,8
7 років	2	0,4
8 років	4	0,8
9 років	2	0,4
10 років	3	0,6
11 років	3	0,6
12 років	4	0,8
13 років	4	0,8
14 років	-	-
15 років	2	0,4
16 років	2	0,4
17 років	2	0,4
Всього	500	100

Нами було проведено кількісне вивчення випадків захворювання в залежності від застосованих в дослідженні методів стаціонарного лікування ГА, за період з 2003 по 2019 рр. (табл. 6.3).

Таблиця 6.3.

Кількісний розподіл пацієнтів в залежності від методів лікування ГА.

Метод лікування	Кількісні показники	
	Кількість пацієнтів	Кількість ГА
Пропранолол терапія	129 (21,43%)	211 (24,71%)
Інтрамуральне введення тріаценолону та бетаметазону	117 (19,44%)	152 (17,80)
Оперативне лікування	356 (59,13%)	491 (57,49)
Всього	602 (100,0%)	854 (100,0%)

6.1 Визначення ефективності мініінвазивних методів лікування ГА.

Для визначення ефективності мініінвазивних методів лікування ГА та їх впливу на зниження кількості оперативних висічень пухлин зовнішньої локалізації проведено клініко-ретроспективне дослідження дітей Подільського етно-територіального регіону України, які знаходились на лікуванні в період з 2002 по 2011 рр. Даний, ретроспективний період аналізу був обраний з урахуванням того факту, що застосування пропранололу в клініці було запроваджено із 2012 р.

Всього за даний період було прооперовано 442 (74,16%) пацієнтів з ГА.

Графічний аналіз кількості хворих групи ретроспективного дослідження, переконливо доводить постійне зниження їх кількості, завдячуючи більш широкому застосуванню мініінвазивних методів (рис. 6.1). Оперативного лікування в переважній більшості випадків потребували діти з ГА ускладненими інфікованими виразками, кровотечами та діти, що мали

супутню обтяжуючу патологію, яка не дозволяла застосовувати мініінвазивні методи лікування (табл. 6.4).



Рис. 6.1. Динаміка загальної кількості оперованих дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації.

Таблиця 6.4.

Характеристика методів лікування госпіталізованих дітей з ГА зовнішньої локалізації ретроспективної групи

Рік	Загальна кількість дітей	Кількість оперованих дітей	Кількість дітей з мініінвазивними методами лікування
2002	85	71	14
2003	67	58	9
2004	100	83	17
2005	81	61	20
2006	69	55	14
2007	71	46	25
2008	45	26	19
2009	26	12	14
2010	22	14	8
2011	30	16	14
Всього	596	442	154

Аналіз хворих ретроспективної групи за статтю чітко з'ясував в групі дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні переважання жіночого контингенту на протязі всього періоду ретроспективного аналізу (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Кількісний розподіл стаціонарних хворих ретроспективної групи за статтю.

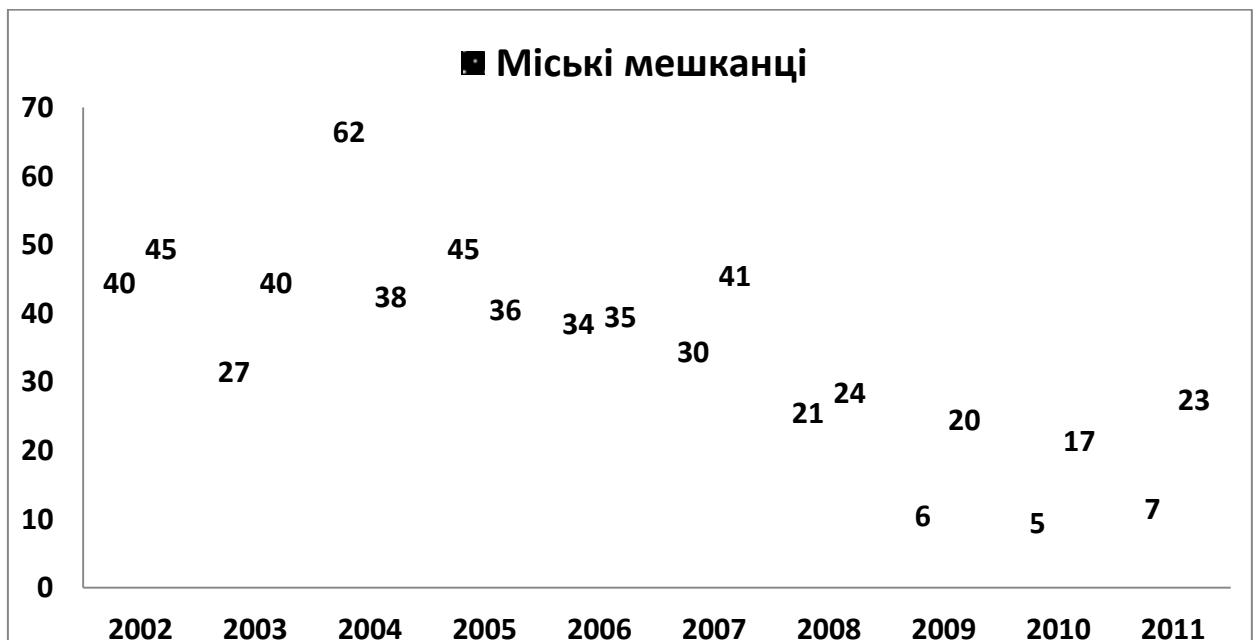


Рис. 6.3. Кількісний розподіл стаціонарних хворих ретроспективної групи за місцем проживання.

Аналіз хворих дітей за місцем їх постійного проживання вказує на значне переважання в даній групі хворих жителів сільської місцевості. Даний

факт повинен бути врахований при первинному огляді, як фактор можливого ускладненого перебігу захворювання (рис. 6.3).

Кількість оперованих дітей групи ретроспективного дослідження порівняли із загальною кількістю оперованих пацієнтів з ГА залучених в дослідження за весь період аналізу, тобто з 2003 по 2019 рр., яка склала 365 (59,14%) випадків.

Отже, застосування мініінвазивних методів лікування дітей з ГА дозволило щонайменше на 15,02% зменшити кількість оперативних втручань починаючи із 2012 р., коли в клініці було започатковано лікування пропранололом.

6.2 Покрокова будова діагностичного алгоритму у дітей з ГА.

Формування діагностичного алгоритму починали з ретельного збору та аналізу анамнезу захворювання. Оцінювали терміни появи скарг, пов'язаних із ГА, їх характерні особливості, враховуючи при цьому спадковий та акушерський анамнез, проведені попередні лікувальні заходи спрямовані на ліквідацію ГА.

При аналізі перинатального анамнезу у дітей з ГА враховувались терміни гестації (табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

Терміни гестації дітей із гемангіомами.

Термін гестації	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
31 тиждень та менше	2	0,33
32 – 34 тижні	12	2,00
35 – 37 тижнів	36	5,99
38 – 41 тиждень	546	90,69
42 та більше тижнів	6	0,99
Всього	602	100

Було виявлено, що більшість 546 (90,69%) дітей народились доношеними в термін 38-41 тиждень. Лише 50 (8,32%) пацієнтів з ГА склали групу недоношених, які були народжені в терміни до 37 тижнів гестації.

При аналізі анамнезу особливу увагу приділяли виявленню спадкової обтяженості за онкологічною та серцево-судинною патологіям (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Спадкова обтяженість у дітей з гемангіомами

Спадковість	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Наявність ГА у батьків та близьких родичів	114	42,06
Обтяжена по онкологічній патології	56	20,67
Обтяжена по серцево-судинній патології	101	37,27
Всього	271	100

Серед 602 пацієнтів, які були залучені в дослідження у 271(45,02%) визначені фактори обтяженої спадковості, серед них у 114 (42,06%) наявність ГА фіксувалась у батьків та близьких родичів, у 101 (37,27%) дітей зустрічались дані про існування серцево-судинної патології в спадковому анамнезі, у 56 (20.67%) анамнез був обтяжений по онкологічній патології.

При первинному огляді пацієнта нами оцінювалась кількість судинних пухлин, їх колір, особливості меж, характер поверхні ГА, площа кожного утворення, висоту підведення над поверхнею здорової шкіри, наявність пульсації при пальпації, анатомічну локалізацію.

Колір ГА визначався як червоний або блакитний. Поверхнево розташовані (в дермі) ГА мали в більшості випадків червоний колір, а пухлини локалізовані в підшкірно-жировій клітковині були блідо – блакитного кольору, які в більшості своїх випадків вимагали хірургічного лікування. В загальній групі пацієнтів було зареєстровано 702 (82,21%) ГА

поверхневого (дермального) розташування, а в 152 (17,79%) випадках пухлини локалізувались в підшкірно – жировій клітковині.

Особливості меж судинного утворення свідчило про активність росту пухлини: нечіткі, що визначали швидко ростучу пухлину в стадії проліферації, зустрічались в 536 (62,76%) випадках на відміну від 318 (37,24%) ГА з чіткими межами, що свідчило про більш стабільний стан судинного утворення.

Кількісний розподіл ГА за висотою підведення над поверхнею здорової шкіри наведено в табл. 6.7.

Таблиця 6.7.

Кількісний розподіл ГА за висотою підвищення над поверхнею здорової шкіри

Висота ГА на поверхнею здорової шкіри	Кількість хворих	
	Абс.	%
До 1 мм	436	51,05
До 2 мм	282	33,02
До 3 та більше мм	136	15,93
Всього	854	100

Характер поверхні ГА оцінювався як рівний або горбистий, останній є важливою клінічною ознакою активного росту пухлини. Серед всіх випадків рівна поверхня ГА визначалась у 308 (36,07%) пухлин, а горбиста в 546 (63,93%), наявність пульсації харчуючи судин була відмічена у 61 (7,14%) ГА.

В 113 (53,55%) випадках локалізація ГА визначалась в різних ділянках голови.

З метою визначення найбільш небезпечної локалізації ГА в життєво важливих зонах обличчя, візуальна площина останнього умовно розділена на 2 відділи: периферійний та центральний, останній включає в себе такі

життєво важливі зони як периорбітальна, назальна та периоральна [114] (рис. 6.4).



Рис. 6.4. Відділи обличчя (facial areas): 1 – центральний відділ обличчя (central face); 2 – периферійний відділ обличчя (peripheral face) (за Т.В. Трапезниковой із співавт., 2014).

В даний розділ дослідження увійшли 91 (43,13% від загальної кількості дітей із локалізацією ГА в різних відділах голови) пацієнт з локалізацією ГА в різних відділах обличчя, деталізація яких наведена на рис. 6.5. В периферійному відділі обличчя було локалізовано 21 (23,08%) ГА, а в центральному – 70 (76,92%) ГА, які через загрозу формування важких ускладнень та функціональних порушень, потребували невідкладного початку лікувальних заходів.

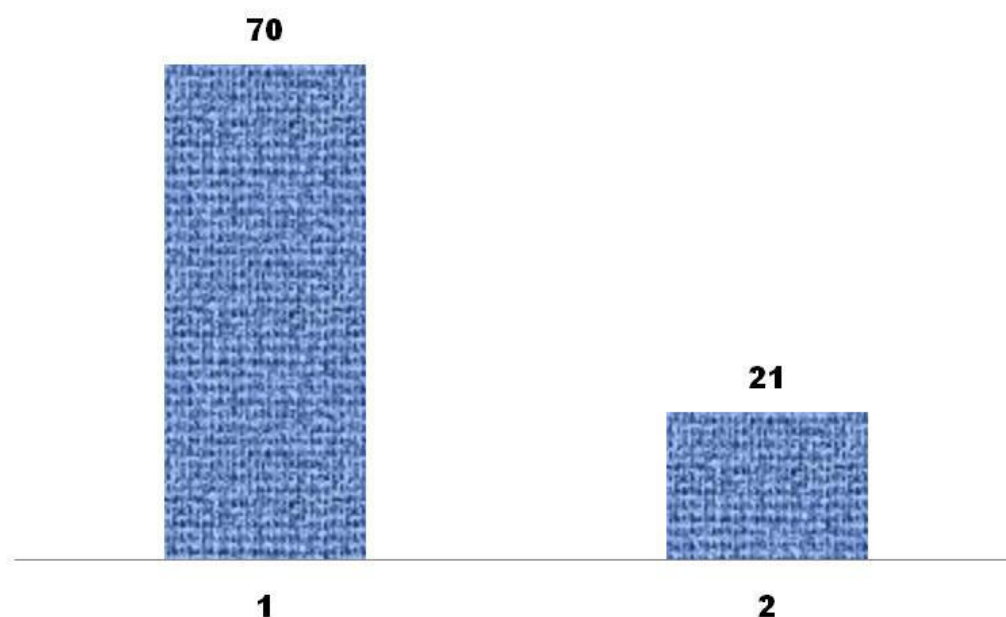


Рис. 6.5. Розподіл пацієнтів із гемангіомами обличчя за локалізацією: 1 - центральний відділ обличчя; 2 - периферійний відділ обличчя.

6.2.1 Визначення площі гемангіоми

Крім оцінки скарг, деталізації даних анамнезу та локального статусу ГА при визначенні клінічного діагнозу важливу увагу приділяли щільності пухлини та величині її площі в режимі реального часу. Для об'єктивізації даного об'єкту розроблено та застосовувалось модельне вивчення змін площі ГА в перебігу патологічного процесу на основі системи чутливих ознак. Площу ГА визначали з метою спостереження за ростом пухлини та контролем ефективності лікування або можливими інволютивними змінами.

При виконанні даного фрагменту дослідження нами враховувався той факт, що існуючі на сьогодні методики визначення лінійних розмірів ГА в динаміці її клінічного перебігу володіють суттєвим недоліком, а саме вони мають значні технічні труднощі за умов складної (звивистої) лінії периметру, що значно знижує точність метричних вимірів. Також існуюча методологія визначення площі пухлини в динаміці її розвитку позбавлена основ стандартизації визначення її параметрів, що обов'язково повинно

враховуватись при оцінці площі ГА, при співставленні змін її величини в процесі росту самого пацієнта [78].

Новітніми в цьому плані вбачаються методи структурного аналізу контурів на основі використання розуміння контрольних точок контуру, під якими розуміють точки злomu лінії, яка утворює контур зламаної лінії, що складається з почергових вертикальних та горизонтальних ліній. До переваг такого методу аналізу контуру об'єктів відносяться можливості його однопрохідного опису при будь якій складності конфігурації зображення, суттєва економія пам'яті, яка необхідна для аналізу, та як наслідок, зменшення часу обробки зображення [56, 65, 72, 120]. Структурний аналіз контурів зображень, як послідовностей відрізків прямих та дуг кривих є однією із задач обробки зображень з метою їх інтерпретації в системах штучного інтелекту. В більшості випадків зображення можливо розглядати як частину площини, яка розділена на області з постійними або змінними параметрами. Невід'ємними властивостями кожної з цих областей є її межі, тобто контур – одно зв'язкова послідовність, що складається з відрізків прямих та дуг кривих [22, 23]. Автоматизована обробка таких зображень передбачає співставлення їх формальних контурів з метою ідентифікації різних процесів або об'єктів. Рішення цієї задачі лише засобами статистичного аналізу розташування візуальних образів ускладнюється тим, що кожне з зображень може відрізнитись за своїми масштабами рівнем перешкод, кількістю вимірів. Для подолання зазначених проблем, запропоновано метод нейромережевого розпізнавання контурів зображень за допомогою кривих Безьє, який дозволяє забезпечити інваріантність опису контурів зображень відносно його положення в полі зору, масштабу, повороту або проекції [236].

Зважаючи на зазначене, визначення площі ГА зовнішньої локалізації у дітей складалось з двох етапів. На першому етапі створювали систему інформаційних ознак, чутливих до образу (зони), але які не були б чутливими до афінних перетворень візуального образу. На другому етапі будували

вирішальні правила, базуючись на яких комп'ютер мав змогу класифікувати запропоновані для розпізнавання образи.

Враховуючи, що досліджувана зона, зазвичай, має виражені нерегулярні геометричні параметри (в конкретному випадку - периметр ГА), дублювання контуру реалізували за допомогою кривих Безьє, що повністю знаходяться в проекції оболонки своїх контрольних точок. Будучи параметричними кривими, вони задаються загальним виразом:

$$B(x) = \sum_{k=0}^n y_k p_{n,k}(x), \quad 0 \leq x \leq 1, \quad (1)$$

в якому $p_k, k \in 1:n$ – функціональний векторний компонент контрольних точок в просторі кривої; $p_{n,k}(x)$ – базисна функція кривої Безьє :

$$p_{n,k}(x) = \binom{n}{k} x^k (1-x)^{n-k} \quad (2)$$

де x – величина контрольні точки на прямій, число n – ступінь поліному, k – порядковий номер контрольної точки.

З урахування властивостей функції $p_{n,k}(x)$ коефіцієнт $B(x)$ при фіксованому $x \in (0,1)$ є випукла комбінація чисел $y_0 \dots y_n$, а рекурентне співвідношення (3) представляє собою швидкий спосіб обчислення даної випуклої комбінації.

$$y_k^{(i)} = (1-x)y_k^{i-1} + xy_{k+1}^{i-1}, \quad i \in n; \quad k \in 0:n-i; \quad y_k^{(0)} = y_k, \quad k \in 0:n-i \quad (3)$$

Введемо векторний полином в формі Бернштейна (рис. 6.6):

$$\beta(x) = \sum_{k=0}^n p_{n,k}(x) Y_k \quad (4)$$

де $Y_k = (y_{k1}, \dots, y_{ks})$, тоді $\beta(0) = Y_0, \beta(1) = Y_n$

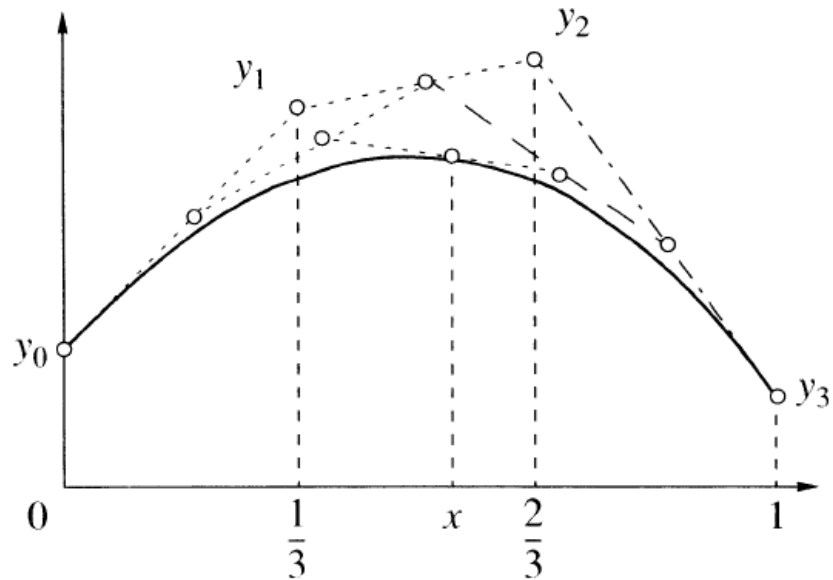


Рис. 6.6. Графік поліному Бернштейна при $n = 3$.

Рекурентне співвідношення наразі набуде вигляду:

$$Y_k^{(i)} = (1-x)Y_k^{i-1} + xY_{k+1}^{i-1}, \quad i \in n; \quad k \in 0:n-i; \quad Y_k^{(0)} = Y_k, \quad k \in 0:n-i \quad (5)$$

Дане співвідношення визначає вектор $\beta(x) = Y_0^{(n)}$ при фіксованому $x \in (0,1)$ як випуклу комбінацію точок $Y_0 \dots Y_n$. Якщо параметр x набуває значень кожної точки відрізка $(0,1)$, тоді вектор $\beta(x)$ описує криву в просторі R^s , що з'єднує точки Y_0 та Y_n . Дану криву інтерпретують як криву Безьє n -го порядку (рис. 6.7), а співвідношення (5) - як алгоритм Кастельжо.

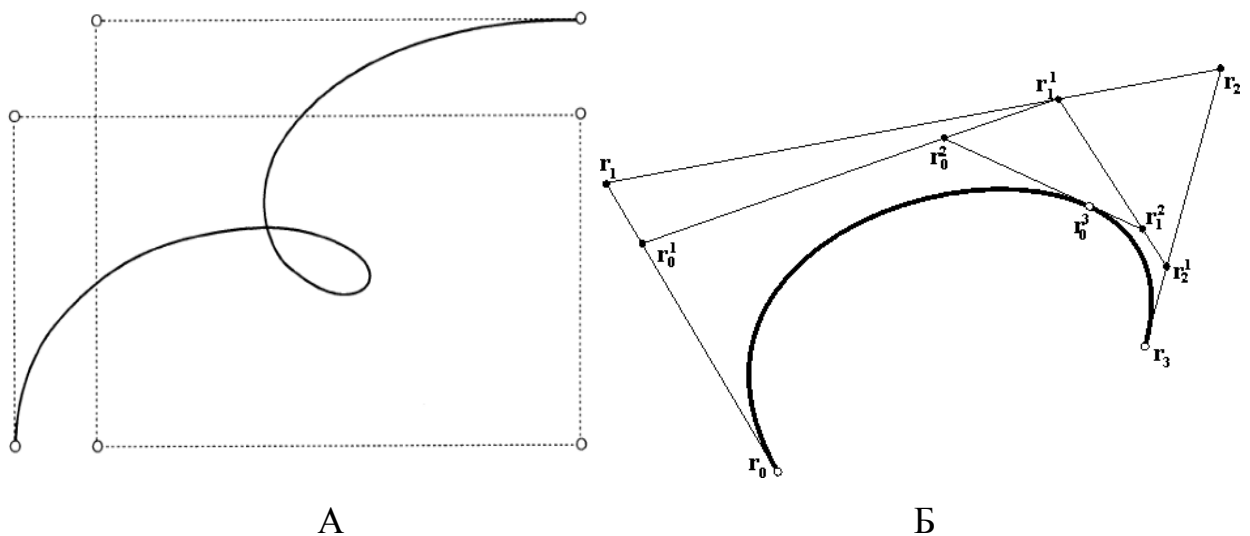


Рис. 6.7. Схема кривої Безьє на площині: А – модельне визначення ділянки дослідження; Б – модель розрахунку радіусів сегменту кривої А.

Точки $Y_0 \dots Y_n$ інтерпретуються як характерні полюси, серед яких можуть фігурувати дублюючі значення, а їх неперервна множина відображає характеристичний багатокутник.

Якщо значення полюсів $Y_k = Y_{k+1} = \dots = Y_{k+i-1}$ та $Y_{k-1} \neq Y_k, Y_{k+i-1} \neq Y_{k+i}$, тоді точка Y_k відповідає кратності i .

Методика визначення площі ГА в режимі реального часу.

Пацієнту, за зовнішніми ознаками, візуально визначали межі периметру розповсюдження ГА. По лінії максимальної ширини тканини ГА, останню умовно розділяли на дві "половини" трьома точками, через які у 16 векторних напрямках, кут між якими дорівнював 45° , визначали 16 контрольних точок по периметру пухлинного утворення, за її максимальними клінічними проявами (рис. 6.8).

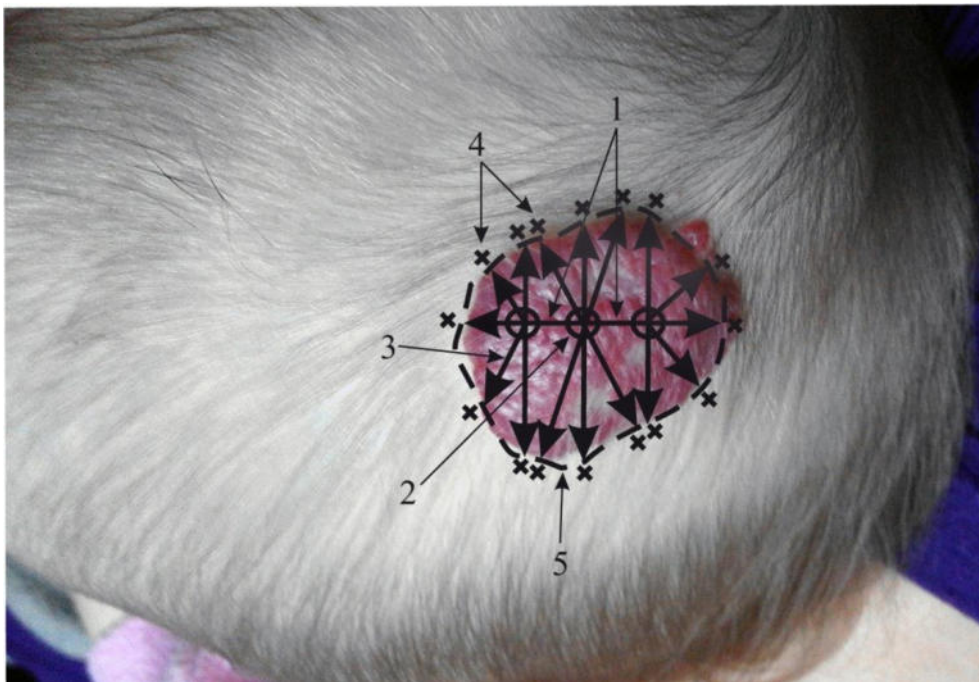


Рис. 6.8. Дитина Б., вік 10 міс., МКАХ №7614. 11.11.2015 р., схема маркування контрольних точок периметру ГА: 1 – тканина ГА; 2 – умовні точки розподілу ГА по довжині; 3 – векторні напрямки виміру; 4 – контрольні точки; 5 – визначений периметр ГА.

Кожну із 16 визначених точок відмічали на шкірі кольоровим маркером, а з'єднавши їх між собою визначали дійсний периметр ГА із наступною фото фіксацією, що реалізувалась у вигляді площини утворення на тілі дитини. На етапі фотофіксації, в безпосередній близькості від тканини ГА, з метою масштабування, розміщували паперовий квадратний маркер площею в 1 см^2 .

В подальшому отримане зображення інтегрувалось в програмне середовище Kompas3DV13 (ліцензія №АГ-12-00651 належить Вінницькому національному аграрному університету), в якому за допомогою графічних кривих визначалась площа ГА в цифровому еквіваленті.

Оскільки досліджувана зона, зазвичай, має виражені нерегулярні геометричні параметри, дублювання контуру реалізували за допомогою кривих Безьє, що цілком лежать в опуклій оболонці своїх контрольних точок. Крива Безьє - параметрична крива, яка задається виразом:

$$\mathbf{B}(t) = \sum_{i=0}^n \mathbf{P}_i \mathbf{b}_{i,n}(t), \quad 0 \leq t \leq 1 \quad (6)$$

де \mathbf{P}_i — функція компонент векторів контрольних точок, а $\mathbf{b}_{i,n}(t)$ — базисні функції кривої Безьє, які також зветься поліномами Бернштейна.

$$\mathbf{b}_{i,n}(t) = \binom{n}{i} t^i (1-t)^{n-i}, \quad (7)$$

де $\binom{n}{i} = \frac{n!}{i!(n-i)!}$ - число n за i , n - ступінь поліному, i - порядковий номер контрольної точки.

Після відтворення контурного сплайну кривих Безьє зони периметру ГА, за допомогою вмонтованого модуля "Вирахувати" ідентифікували величину площі (патент України на винахід №112114 "Спосіб визначення площі гіпералгеї післяопераційної рани у дітей" від 25.07.2016 р., бюлетень №14).

Клінічний приклад. Дитина К., вік 4 міс., МКСХ №12899 була госпіталізована на стаціонарне лікування 29.10.14 р. з діагнозом: Кавернозна гемангіома передньої черевної стінки із виразкуванням (рис. 6.9).



Рис. 6.9. Хвора К., вік 4 міс., МКСХ №12899. Діагноз: Кавернозна ГА передньої черевної стінки із виразкуванням. Загальний вигляд пухлини.

Пацієнту, згідно схеми маркування, визначали контрольні точки по периметру пухлинного утворення, за її максимальними клінічними проявами гемангіоми на шкірі. Кожну із 16 визначених точок відмічали на шкірі кольоровим маркером, а з'єднавши їх між собою визначали дійсний периметр ГА із наступною фотофіксацією, розташували в безпосередній близькості від тканини ГА, з метою масштабування, паперовий квадратний маркер площею в 1 см^2 (рис. 6.10).



Рис. 6.10. Хвора К., вік 4 міс., МКСХ №12899. Діагноз: Кавернозна ГА передньої черевної стінки із виразкуванням. Етап фотофіксації об'єкту.

В подальшому отримане зображення визначалось в цифровому еквіваленті (рис. 6.11).

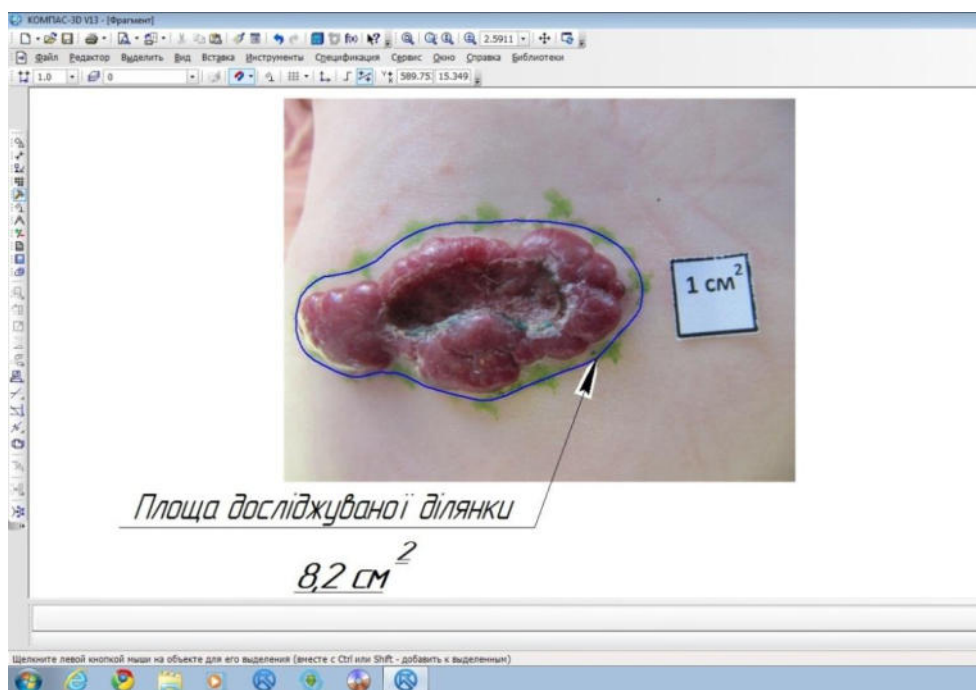


Рис. 6.11. Хвора К., вік 4 міс., МКСХ №12899. Діагноз: Кавернозна гемангіома передньої черевної стінки із виразкуванням. Визначення площі анатомічного об'єкту в програмному середовищі Kompass3DV13.

Проведені дослідження в режимі реального часу визначили величину площі ГА, у даного пацієнта, яка складала 8,2 см².

Властивість кривих Безьє дозволяє здійснювати інтуїтивно зрозуміле управління параметрами кривої в інтерфейсі програмного середовища Kompas3DV13, яке значно спрощує побудову складних геометричних конфігурацій ГА на основі їх сплайну, що в свою чергу дозволяє чітко визначати площу анатомічних об'єктів з будь якою складністю їх контурів.

6.2.2 Інструментальне дослідження гемангіом

Окрім лінійних розмірів, з метою визначення об'ємних характеристик ГА зовнішньої локалізації, досліджували показник поширеності пухлини в глибину м'яких тканин у 360 пацієнтів. Для цього використовували дані ультразвукового сканування в режимі сірої шкали, кількісна характеристика яких наведена в табл. 6.8.

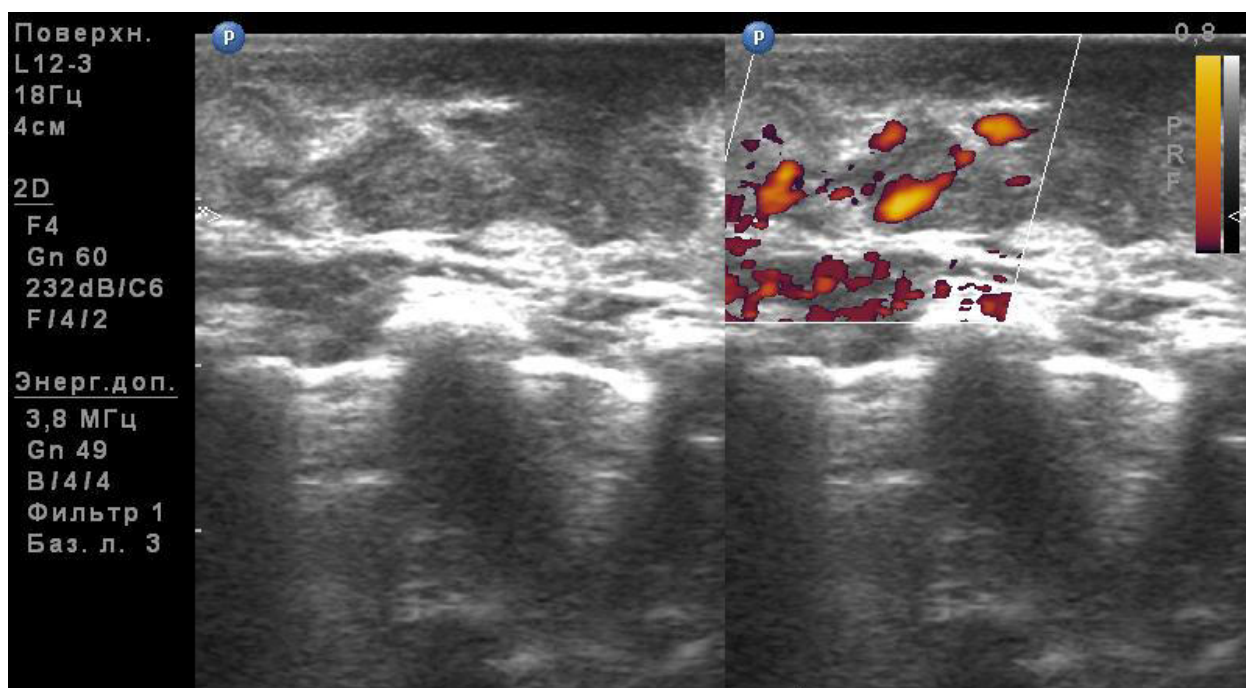
Таблиця 6.8.

Кількісний розподіл пацієнтів за глибиною поширеності ГА

Глибина локалізації гемангіом	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Поверхневі (знаходяться в межах епідермісу та дерми)	86	23,89
Знаходяться на межі дерми та гіподерми	237	65,83
Знаходяться в межах гіподерми та глибше в тканинах	37	10,28
Всього	360	100

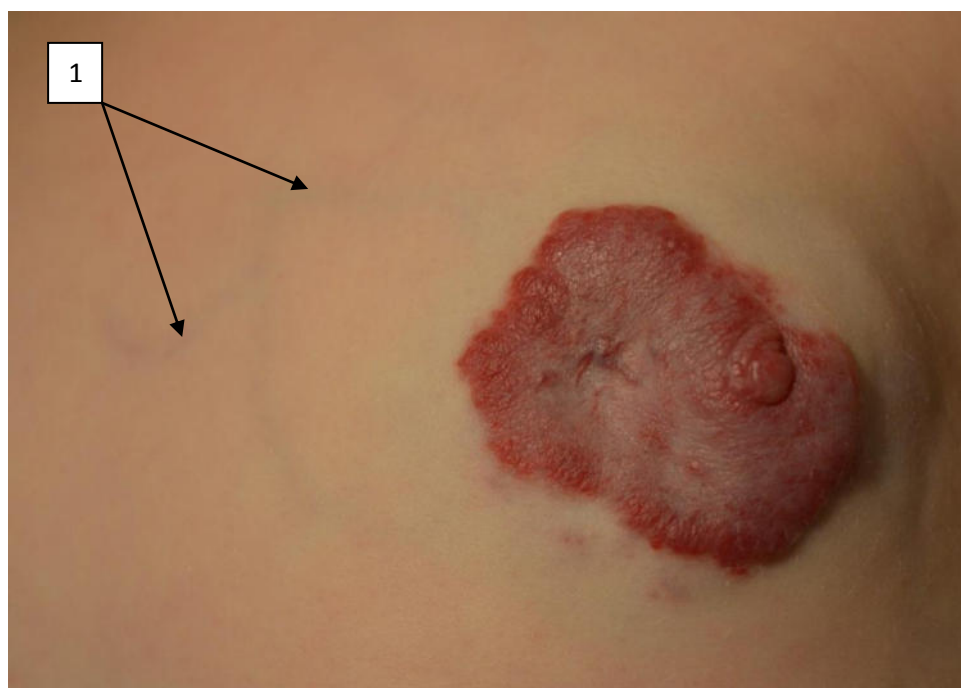
Як свідчать дані представлені в таблиці, в більшості 237 (56.83%) випадків локалізація ГА була зафіксована на межі дерми та гіподерми.

Одночасно, за допомогою кольорового доплерівського картування, визначався взаємозв'язок пухлини з судинами, що її харчують. Наявність таких судин, від 1 до 4, було виявлено лише у 88 (24.44%) пацієнтів, а в решті випадків артеріальний приплив до ГА мав мікроциркуляторний характер, який достеменно під час УЗД дослідити було неможливо (рис. 6.12).



А

Б



В

Рис. 6.12. Дитина Н., вік 4 міс., МКАХ №8615. Д-з: Кавернозна гемангіома лівої грудної залози. Сонограма пухлини: А – режим сірої шкали; Б – режим дуплексного сканування. В – зовнішній вигляд гемангіоми до лікування (1 – живлячі судини).

Визначення локалізації артеріального русла обов'язково нами враховувалось при виборі місця інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону з метою максимального забезпечення руйнівної дії препаратів.

З метою визначення величин судинних параметрів ГА нами використовувалось УЗД в режимі кольорового доплерівського картування (рис. 6.13).

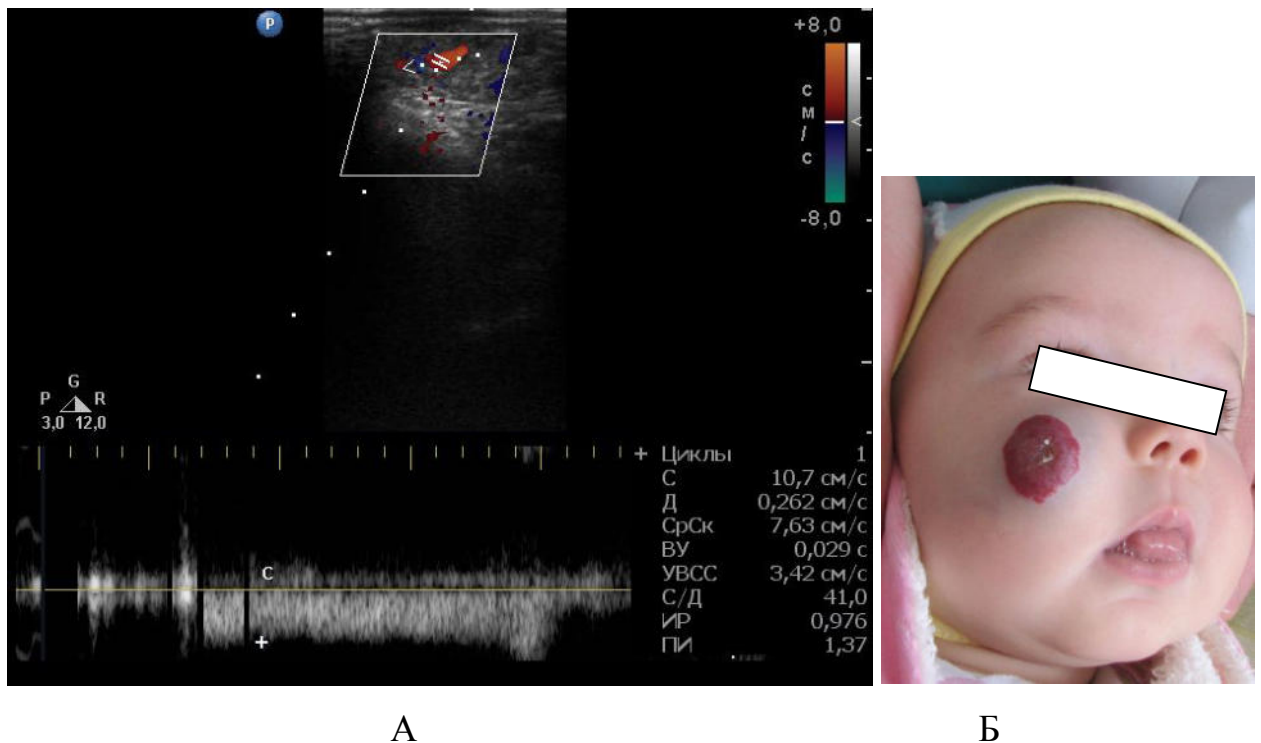


Рис. 6.13. Дитина П., вік 4 міс., МКСХ №856. Д-з: Кавернозна ГА правої щоки. А – підвищені судинні показники пухлини при УЗД в режимі кольорового доплерівського картування; Б – зовнішній вигляд пацієнта від 26.01.2011 р.

Метод УЗД в режимі кольорового доплерівського картування застосовувався нами для вивчення ефективності впливу конкретного методу лікування на швидкість зниження показників кровотоку в тканині пухлини.

Для цього проведено порівняння судинних показників між пацієнтами, яким інтратуморально вводився тріаценолон та бетаметазон (І група) та хворим, у яких в якості лікувального заходу застосовувався пропранолон (ІІ група), через 1, 3, 6 місяців після початку лікування (табл. 6.9).

Таблиця 6.9.

Динаміка показників кровотоку в тканині ГА залежно від методу лікування

Показник дослідження в групах порівняння		Терміни дослідження			
		До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців
V _{ps} (см/сек)	I (n=45)	10,61±0,2	8,05±0,1	7,45±0,3	4,85±0,4
	II (n=40)	9,98±0,1	9,11±0,2	8,54±0,2	6,68±0,3
p			< 0,05	< 0,05	< 0,05
V _{ed} (см/сек)	I (n=45)	0,267±0,02	0,214±0,01	0,173±0,01	0,156±0,01
	II (n=40)	0,268±0,03	0,259±0,01	0,239±0,02	0,221±0,02
p			< 0,05	< 0,05	< 0,05
IR	I (n=45)	0,975±0,03	0,973±0,02	0,977±0,02	0,968±0,02
	II (n=40)	0,973±0,02	0,972±0,01	0,972±0,01	0,967±0,01
p			< 0,05	> 0,05	< 0,05

Відповідно до наведених даних, зниження показників кровотоку ГА через 1 місяць після початку лікування визначалось в обох групах порівняння, але як через 1 місяць так і через 3 та 6 місяців спостерігались більш виразні їх зміни в I групі, пацієнтам якої інтратуморально вводився ТЦ та БМ.

За наявності множинних ГА зовнішньої локалізації обов'язково виконували УЗ сканування органів черевної порожнини та позаочеревинного простору з метою виключення судинних пухлин вісцеральної локалізації.

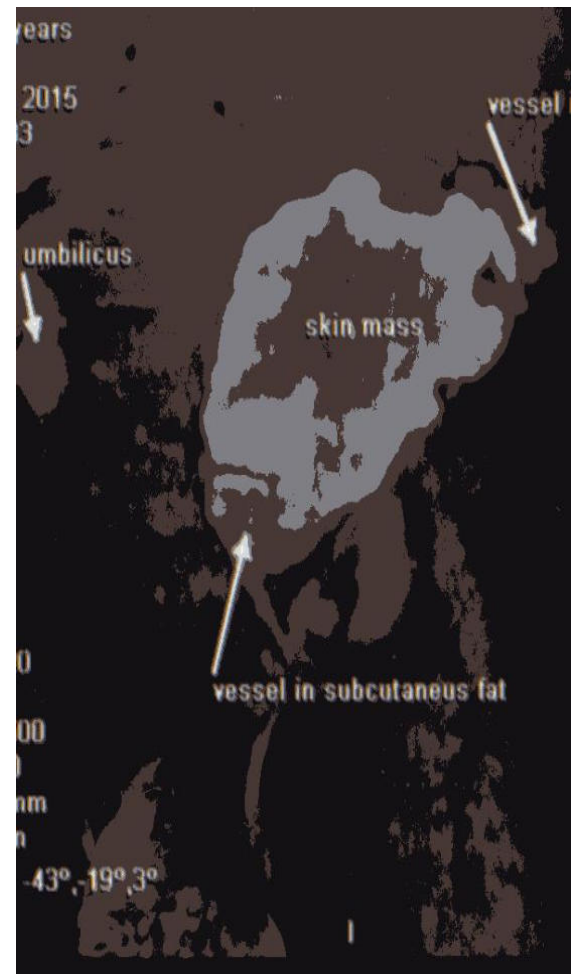
В переважній більшості випадків, УЗД із застосуванням неінвазивних доплерографічних методик, складало достатній обсяг діагностичних заходів ГА навіть в амбулаторних умовах, що впевнено визначало покази до призначення більш складних та інвазивних досліджень (СКТ, МРТ).

При діагностиці ГА складної анатомічної локалізації застосовували СКТ та МРТ із обов'язковим контрастним підсиленням, що дозволяло

оцінити анатомо-топографічні характеристики судинної системи та визначити стан м'яких тканин, особливо у випадках змішаних форм судинних пухлин. В складних випадках моделювали 3D зображення пухлини та оточуючих її тканин, що в більшості випадків дозволило уникнути необхідності виконання більш складної та небезпечної ангіографії (рис. 6.14).



А



Б

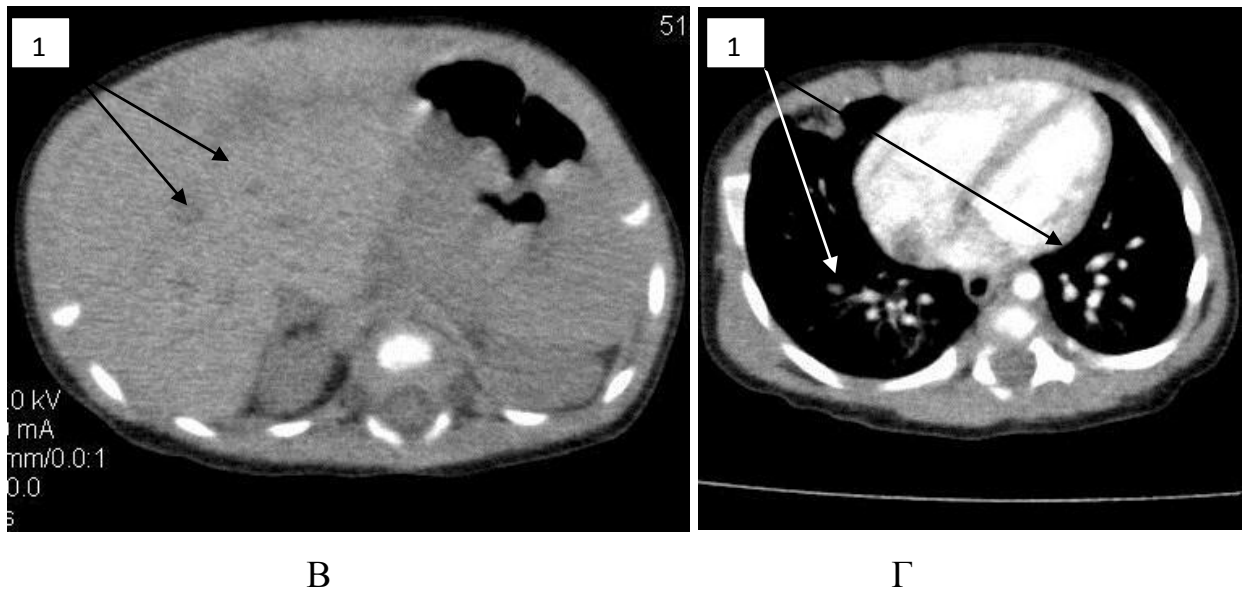


Рис. 6.14. Дитина Л., вік 1 міс., МКСХ №11322. Д-з: Гемангіоматоз: ГА передньої черевної стінки, печінки, легень, брижі тонкої кишки, V пальця лівої стопи. А – загальний вигляд; СКТ від 21.09.2015 р.: Б – 3D реконструкція пухлини передньої черевної стінки; В – КТ скан печінки; Г – КТ скан легень, 1 – ГА.

6.3 Покрокова будова лікувального алгоритму у дітей з ГА.

Наявність ГА у дитини є необхідною умовою для прийняття одного із наступних важливих рішень: 1. вибір тактики ведення хворого (спостерігати ↔ лікувати); 2. визначення показів до початку терапії; 3. вибір методу лікування.

З огляду на можливість інволюції інфантильних ГА, яка дає змогу на проведення тактики динамічного спостереження визначались покази до початку проведення лікувальних заходів.

До факторів, які ми враховували про необхідність початку лікування та які впливали на вибір тактики, відносились: швидкість проліферації ГА; анатомічна локалізація пухлини; глибина локалізації пухлини (поверхнева, глибока). До абсолютних показів початку лікування відносили: наявність

швидкого росту ГА незалежно від її площі та локалізації; локалізація ГА в анатомічно складних ділянках; змішані ГА.

6.3.1 Класифікаційні ознаки лікувального алгоритму ГА у дітей

Багато невирішених питань виникає внаслідок відсутності цілісного алгоритмічного уявлення про ГА, які б базувались на основі чітких класифікаційних ознак. Беручи до уваги фактичний матеріал багатьох попередніх авторів, які переймались проблемами ГА у дітей, та власним багаторічним досвідом лікування даної патології, нами розроблена та запропонована наступна практично орієнтована класифікація:

1. За загальним виглядом (будовою):
 - капілярні (плоскі та гіпертрофічні) – бліднуть при натисканні;
 - кавернозні – мають об'ємність за рахунок каверн, що заповнені кров'ю;
 - змішані.
2. За локалізацією:
 - зовнішня локалізація (шкіра, підшкірно-жирова клітковина, слизові оболонки які доступні огляду – поширеність 95%).
 - внутрішня локалізація (паренхіматозні органи, стінка кишки, залози внутрішньої та зовнішньої секреції, кістки, головний мозок і т. п. – поширеність 5%).
3. За анатомічним розташуванням:
 - некритична локалізація – волосяна частина голови (за виключенням відкритого тім'ячка), закриті ділянки тіла;
 - критична локалізація – проекція відкритого тім'ячка, глотка, обличчя, вушні раковини, зовнішні статеві органи, промежина, кисті та ступні, суглобові поверхні тобто ті ділянки тіла, на яких гемангіома може привести до косметичного та функціонального дефекту, або загрожувати життю.
4. За розмірами (орієнтуючись на середній діаметр гемангіоми):

- малих розмірів – до 2-х см;
- середніх розмірів – 2-5 см;
- великих розмірів – більше 5 см;
- гігантські – займають одну або більше анатомічних ділянок.

5. За швидкістю росту (з урахуванням зміни площі та обсягу).

- стабільні (не збільшуються);
- повільно прогресуючі (збільшуються пропорційно росту дитини);
- швидко прогресуючі (мають тенденцію до бурхливого росту – у 1,5-2 рази за 10-14 днів);
- регресуючи.

6. За перебігом:

- ускладнені (некроз, тромбоз, утворення виразок, кровотечі).
- неускладнені.

Важливим кроком перед вибором методу лікування ГА, особливо складних, повинно бути визначення можливих вад розвитку: синдром PHACES (ГА головного мозку, аномалії розвитку серця, артерій, коарктація аорти, органів зору, грудини); синдром Казабаха-Меріта (ГА із агресивним розвитком, коагулопатія) тощо [197, 227].

Враховуючи зазначені класифікаційні ознаки ГА, вважаємо, що активному лікуванню підлягають:

1. Всі швидко прогресуючі гемангіоми незважаючи на загальний їх вигляд, анатомічну локалізацію та розміри;
2. Повільно прогресуючі гемангіоми критичної локалізації;
3. Гемангіоми з ускладненим перебігом;
4. За наполяганням батьків (при відсутності протипоказів) (рис. 6.15; 6.16).

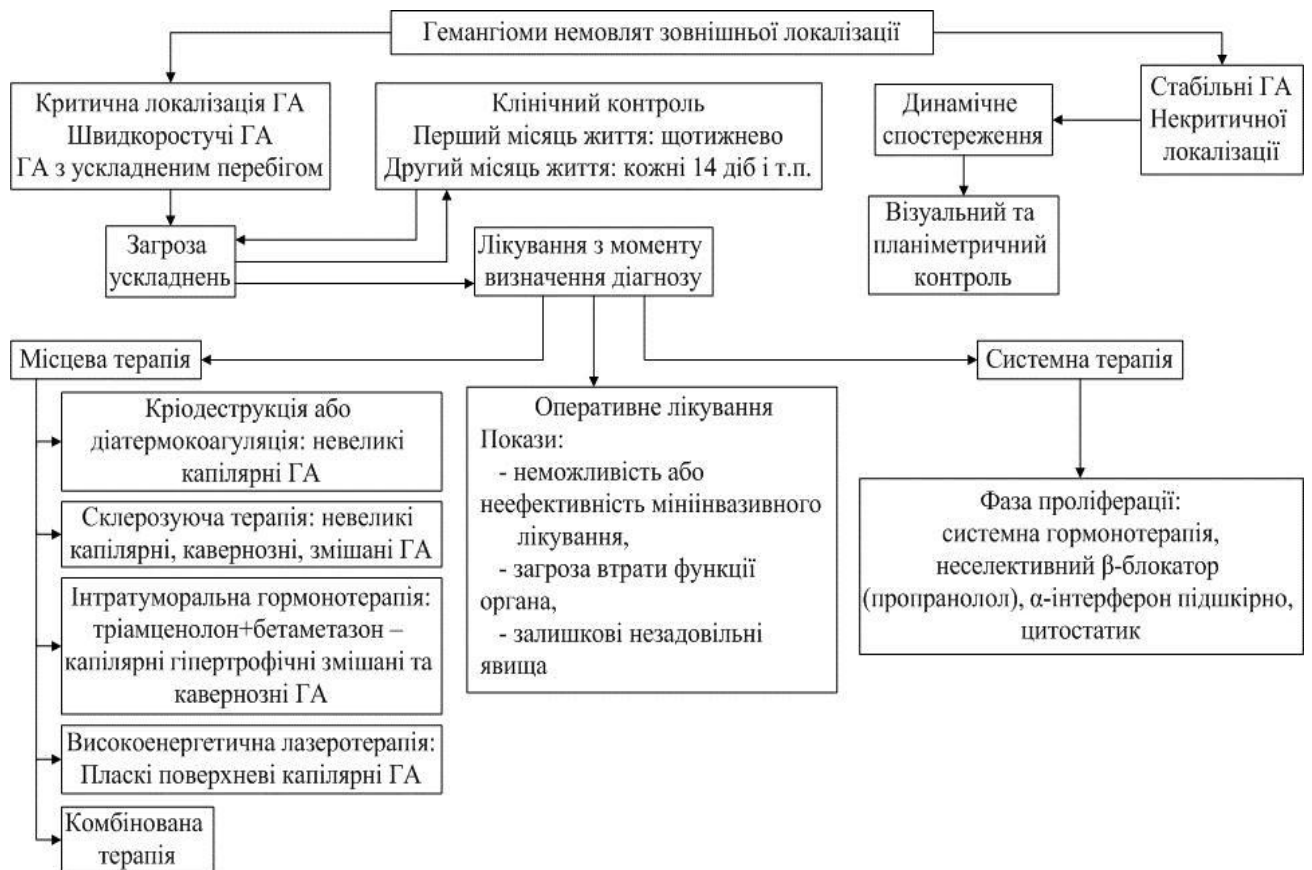


Рис. 6.15. Алгоритм лікування інфантильних ГА зовнішньої локалізації.



Рис. 6.16. Структурна схема лікування гемангіом зовнішньої локалізації.

Слід враховувати, що при проведенні мініінвазивних методів лікування, не завжди потрібно намагатися досягнути остаточного зникнення гемангіоми безпосередньо під час проведення лікувального курсу, часто достатньо зупинити ріст ГА, яка в подальшому буде регресувати самостійно.

При визначенні необхідності оперативного лікування ГА, для хірурга є важливим вибір терміну та методики видалення пухлини або її залишкових змін з метою мінімізації рубцевих деформацій.

Оперативне видалення ГА рекомендовано у наступних випадках:

- За неефективності консервативних методів лікування;
- При наявності косметичних дефектів, що обумовлені незадовільними наслідками консервативного лікування;
- Вік дитини старше 2-х років, при умові можливостей подальшої травматизації судинної пухлини (наприклад – дитина планує постійно відвідувати дитячу дошкільну установу).

Методики оперативного лікування:

- Повне одномоментне висічення гемангіоми з пластиком місцевими тканинами;
- Порційне поетапне висічення гемангіоми при її великих розмірах;
- Прошивання гемангіоми по периферії за Крогіусом (з можливим прошиванням живлячих судин).

Лікування дітей із складними вадами розвитку повинно відбуватись з урахуванням наявної супутньої патології. Хірургічні проблеми висічення або деструкції в таких клінічних ситуаціях є показами до медикаментозного лікування, починаючи вже з періоду фази інволюції.

Наявність виразок, запалення та мацерація тканини ГА є відносними протипоказами для медикаментозного лікування та деструкції. Місцеве введення кортикостероїдних гормонів, системну кортикостероїдну терапію або пропранололтерапію проводять після місцевого неспецифічного лікування, для якого застосовують місцеві підсушуючі засоби (розчин

перманганату калію, спиртовий розчин зеленки), топічні стероїди, загоючі креми.

В інших клінічних випадках допустимо ретельне динамічне спостереження, тому що при стабільних гемангіомах некритичної локалізації в значній кількості спостережень відмічається їх регрес. Власні клінічні дані свідчать про те, що в переважній більшості випадків збільшення гемангіоми відбувається протягом перших 6 місяців життя дитини, стабілізація розмірів у 6 – 12 місяців, а повний регрес на протязі 7 років.

Динамічне спостереження за характером «поведінки» гемангіоми нами пропонується двома планіметричними способами. По перше – це метод «кальки», з нанесенням зовнішніх контурів гемангіоми шляхом окреслення та контролем шляхом співставлення малюнків кожні 14-21 день, самостійно батьками або за участі підготовленого медичного персоналу. По друге – шляхом лінійного вимірювання максимального діаметру гемангіоми через 21-30 днів, самостійно батьками або лікарем.

6.4 Порівняльний аналіз результатів лікування дітей з ГА

Гіпотезою, яка вимагала перевірки в процесі виконання роботи, було положення про переваги мініінвазивних методів лікування ГА. При порівнянні окремих груп пацієнтів та лікувальних підходів оцінювали окремі параметри та категорії результатів лікування.

Результати лікування ГА у дітей оцінювали наступним чином: добрими результатами лікування вважали ті, які не мали функціональних порушень та залишкових ознак ГА, не лишали на шкірі помітного рубця, колір якого практично не відрізнявся від оточуючих тканин. До задовільних результатів відносилися діти, у яких після лікування були відсутні функціональні порушення, спостерігалась атрофія шкіри на місці пухлини або ця ділянка шкіри була помітно депігментована. Незадовільні результати лікування визначали в тому випадку, коли внаслідок лікування було досягнуто лише

руйнування нашкірної частини пухлини, або фрагменту підшкірної частини ГА, що потребувало в подальшому додаткового лікування, зазвичай конверсії на оперативні методи видалення пухлинних утворень, наявність рецидиву на протязі 1 року.

Застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ГА, який базувався на класифікаційних ознаках судинних пухлин, дозволило у 586 (97,34%) пацієнтів досягти добрих та задовільних функціональних і косметичних результатів лікування. Більш широкий деталізований порівняльний аналіз результатів лікування в залежності від обраного методу наведений в табл. 6.10.

Таблиця 6.10.

Результати порівняльного аналізу лікування ГА в залежності від методу

Результат лікування (n=602)	Інтратуморальне введення ТЦ та БМ		Пропранолол терапія		Оперативне лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Добрий	99	84,62	97	75,19	257	72,19
Задовільний	17	14,53	28	21,71	88	24,72
Незадовільний	1	0,85	4	3,1	11	3,09
Всього	117	100,0	129	100,0	356	100,0

Переважання в загальній групі пацієнтів з оперативними методами лікування зумовлено з одного боку тим, що мініінвазивні методи в клініці почали застосовуватись: інтратуморальне введення ТЦ та БМ з серпня 2005 р., пропранололтерапія з вересня 2012 р., а аналіз оперативного лікування розпочато з лютого 2003 р.; з іншого боку тим фактом, що до групи оперативного лікування ГА залучені пацієнти з прямими показами до даного виду лікування, пацієнти з рецидивами пухлин та ускладненим їх перебігом, а також пацієнти оперовані за вимогою батьків (рис. 6.17).

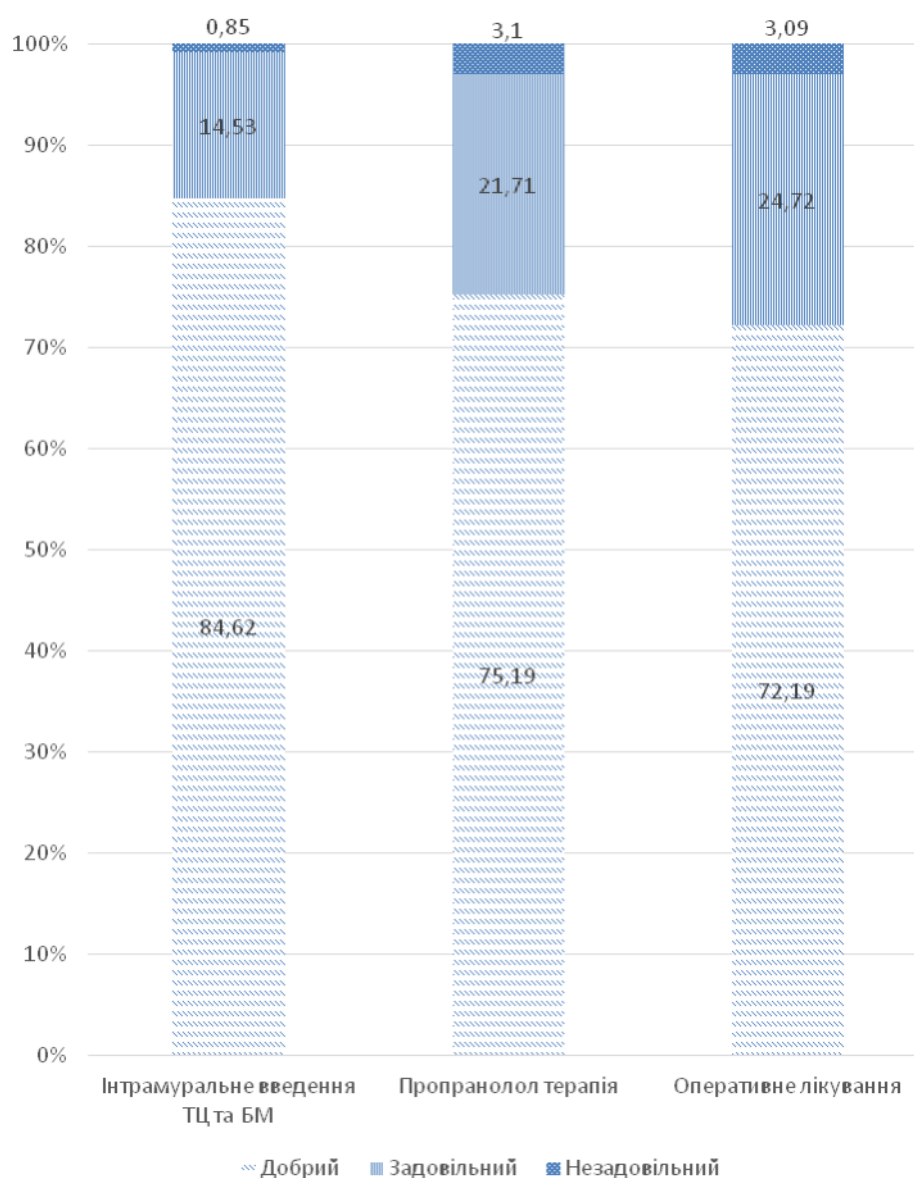


Рис. 6.17. Діаграма результатів порівняльного аналізу лікування ГА в залежності від обраного методу

В групі дітей з інтрамуральним введенням ТЦ та БМ один незадовільний результат був зумовлений утворенням надлишку шкіри у дитини 3 ГА лівої грудної залози; 4 незадовільні результати (рецидиви) в групі пацієнтів із пропранололтерапією були зумовлені самовільним припиненням батьками схеми лікування; незадовільні результати оперативного лікування були зумовлені косметичними та функціональними наслідками (рис. 6.18).



Рис. 6.18. Хворий І., вік 17,5 р. Загальний вигляд черевної стінки після видалення кавернозної ГА у віці 8 міс. (МКСХ №3604 від 7.05.2003 р.).

Діти з ГА, на всіх етапах проведення діагностично-лікувального алгоритму, повинні бути на диспансерному обліку не тільки у дитячого хірурга, але і при необхідності, у суміжних фахівців (педіатрів, судинних хірургів, щелепно-лицьових хірургів та ін.), що дозволить своєчасно проводити додаткові діагностичні заходи, проводити контроль за планіметричними показниками пухлини, а при необхідності спрямовувати пацієнта на необхідний сучасний метод лікування.

Також потрібно зазначити, що ми цілком розділяємо думку інших фахівців, які вважають, що під час проведення лікування ГА необхідно виключити призначення судинних препаратів, масажу, фізіотерапевтичних

методів лікування, в тому числі підвищеної сонячної інсталяції, та призупинити проведення профілактичних щеплень [48].

Підводячи підсумки даного розділу дослідження в першу чергу слід зазначити, що невеликий відсоток інволюції ГА, відносна рідкість сприятливого перебігу патології дозволяють зробити висновок про доцільність раннього початку лікування.

ГА, яка з'явилась та розростається на відкритих ділянках тіла, особливо на лиці, здатна призвести до значних анатомічних та функціональних спотворень. При цьому ГА має неохайний, та навіть відразливий зовнішній вигляд, який негативно впливає на психіку дитини. На ґрунті незадоволення власною зовнішністю, а також незадоволення оточуючих, у дитини виникає комплекс неповноцінності, який формує невпевненість в собі та різноманітні нервові розлади. Для запобігання психологічних розладів, а також проблем із зовнішністю, лікарі рекомендують раннє позбавлення від ГА у дітей.

Високий відсоток розповсюдженості ГА у дітей, відсутність єдиного універсального методу лікування, що пов'язано з різноманітністю їх клінічних форм зумовлює актуальність будь яких досліджень з цієї проблеми, яка лишається актуальною в залежності від клініко-морфологічної форми пухлини та обраної тактики лікування, вибір якої досить утруднений: з одного боку, швидким її прогресуючим ростом, а з іншого боку, існуючими даними про певну вірогідність спонтанної регресії в процесі росту дитини.

Визначення лікувальної тактики у дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації повинно проводитись в кожному випадку індивідуально, виключаючи безпідставне очікування можливого регресу пухлини.

Вибір методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей повинно базуватись на класифікаційному алгоритмі пухлини в залежності від її клініко-морфологічних ознак.

Властивість кривих Безьє дозволяє здійснювати інтуїтивно зрозуміле управління параметрами кривої в інтерфейсі програмного середовища Kompas3DV13, що значно спрощує побудову складних геометричних

конфігурацій на основі їх сплайну, дозволяючи в свою чергу чітко визначити площу гемангіоми з будь якою складністю її контурів, як в процесі динамічного спостереження, так і при оцінці контролю ефективності призначених лікувальних заходів.

Запропонована структурна схема ведення пацієнтів з ГА дозволила зменшити кількість застосувань більш агресивних методів лікування даної патології, в тому числі оперативних втручань, на 15,02%.

Застосування в клінічній практиці запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ГА, який базується на класифікаційних ознаках судинних пухлин, дозволило у 586 (97,34%) пацієнтів досягти добрих та задовільних онкологічних, функціональних і косметичних результатів в процесі проведеного лікування.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні дослідження свідчать, що за своєю будовою, біологічними особливостями та гістохімічними властивостям гемангіоми (ГА) відносяться до доброякісних локалізованих пухлин із патологічною проліферацією та гіперплазією ендотеліальних і опасистих клітин, перицитів, фібробластів, макрофагів, з фазою гіперцелюлярного росту та тривалою фазою інволюції [104]. Згідно до прийнятої в світовій практиці класифікації, яка запропонована Міжнародним суспільством із досліджень судинних аномалій (ISSVA) (1996, 2014), гемангіоми – розповсюджені доброякісні судинні пухлини, що входять в велику групу судинних аномалій. На відміну від гемангіом, судинні аномалії об'єднують більш широкий спектр утворень, від невеликих порушень забарвлення шкіри до значних за площею та об'ємом утворень, які можуть вражати кінцівки та внутрішні органи, викликаючи при цьому загрозові для життя стани.

Для ГА, особливо у перші 3 місяці, притаманний прогресивний ріст [52]. Якщо кількість ГА при народженні складає 2,5%, то до кінця першого року життя їх кількість збільшується до 10,1-10,5% [99, 105]. Для ГА характерна переважна локалізація на обличчі, до 70%, із типовим розташуванням в зонах злиття ембріональних бугрів, наявністю "малих судинних міток" при народженні в 20-25%, множинними ураженнями у 15-25% дітей [17, 19, 20, 54, 185, 189]. За результатами наших спостережень симптоми-попередники виявлялись у 58,9%, а множинний гемангіоматоз у 12,1%. За даними Українського центру по наданню допомоги дітям з вродженими та набутими захворюваннями щелепно-лицьової області ГА обличчя складають до 65% патології [39].

Аналіз термінів появи ГА засвідчив, що у 20,3% дітей вони з'являються протягом першого місяця життя, при цьому у дівчат в 2 рази частіше ніж у хлопчиків, що співпадає з даним літератури [113, 156]. При цьому, найбільш

висока захворюваність, від 3 до 10%, спостерігається у дітей європеїдної раси, а найнижча - серед представників негроїдної раси [4, 43, 202].

У недоношених дітей з масою тіла до 1000 г частота виникнення ГА зростає до 20-22% [20, 160, 218]. За даними австралійських дерматологів, ГА зустрічаються частіше у дівчат з низькою масою тіла, які народились до 37 тижня вагітності переважно шляхом екстракорпорального запліднення [161].

При проведенні аналізу за місцем проживання пацієнтів, які увійшли до дослідження, виявив переважання в 1,41 рази міських мешканців у порівнянні із дітьми, що проживали у містах.

За даними літератури, до факторів ризику виникнення ГА відносять: плацентарну недостатність, загрозу викидня та медикаментозне збереження вагітності, багатоплідну вагітність, обвивання пуповини, анемію під час вагітності, преєклампсію, інвазивні діагностичні методи, вік матері старше 35 років, тощо [10, 148, 161, 186]. Зазначені чинники об'єднані єдиною ланкою, які поєднують всі фактори ризику виникнення ГА – порушення гемодинаміки в плаценті, а внаслідок порушення плацентарної гемодинаміки у плода виникає комплекс змін, що об'єднані терміном «гіпоксія плоду», при якому розвивається ряд фізіологічних реакцій, які спрямовані на компенсацію гіпоксичного стану: тахікардія, зміна тонуусу [48, 91, 167]. При декомпенсації у плода розвивається тканинна гіпоксія, яка є відправним моментом для проліферації капілярної мережі, як компенсаторної реакції, що спрямована на покращення трофіки тканин [179]. Доказом такого пускового моменту є той факт, що частота ГА чітко корелює зі ступенем недоношеності та дефіцитом маси тіла новонародженого [97, 211].

При вивченні анамнезу пацієнтів, чиї батьки звернулись за медичною допомогою з приводу наявності ГА у дітей, були з'ясовані наступні фактори ризику, що визначали схильність до розвитку судинних пухлин в анте-, інтра- та постнатальному періодах.

У нашому дослідженні, найчастіше визначали анемію вагітних (47,84%) та обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (36,38%), рідше

спостерігались наступні фактори, які могли сприяти виникненню ГА: аномалії родової діяльності (25,91%), внутрішньоутробна гіпоксія плоду (21,93%), вік матері старше 35 років (16,94%) та перенесена ГРВІ у період вагітності (13,95%).

При аналізі перинатального анамнезу у дітей із ГА враховували терміни гестації. Було з'ясовано, що більшість 374 (62,13%) дітей були народжені в термін гестації 32 – 36 тижнів. Лише невелика частина дітей, 21 (3,49%), народились недоношеними в терміні гестації 32 тиждень та менше

Родорозрішення за допомогою кесарського розтину було проведено в 30,39% (183 вагітних) випадків. Із 602 дітей 7 (1,16%) пацієнтів мали вагу при народженні < 2 кг, 123 (20,43%) народилися з вагою 2,0 – 2,5 кг, у 472 (78,41%) вага була більше 2,5 кг.

Сучасні відомості про частоту інволюції досить суперечливі за даними різних авторів, від 5-15% до 70-90% [19, 153, 156, 158]. Деякі автори вважають, що у 30% немовлят ГА регресують до 3-х років, у 50% до 5, у 70% до 7, у 90% до 9 років [93, 137]. Вважають, що спонтанна регресія може відбуватись лише 4-10% капілярних ГА, і тільки у доношених дітей, а кавернозні та комбіновані ГА зазвичай не регресують [18, 26]. Однією з ознак переходу капілярної ГА в змішану є поява її випинання в деяких ділянках над рельєфом шкіри [17, 19, 43, 232].

Основний метод діагностики ГА зовнішньої локалізації у дітей, окрім даних анамнезу – візуалізація, а найбільш поширеним діагностичним прийомом, є симптом «наповнення-спустошення» при пальпації ГА [91, 156].

Візуалізаційні методи діагностики (УЗД, СКТ, МРТ, рентгеноваскулярне контрастування) використовуються для диференційної діагностики групи судинних захворювань з метою визначення топографії ГА перед хірургічним втручанням, для уточнення об'єму та глибини ураження і визначення гемодинамічних особливостей судинної гіперплазії [11, 162, 176, 226].

Методом диференційної діагностики між інфантильною та вродженою ГА – є імуногістохімічне визначення GLUT-1.

Некоректне використання основних класифікаційних ознак ГА сприяють хибній інтерпретації судинних аномалій, діагностичним помилкам та неадекватному вибору лікувальної тактики [7, 27, 140, 205].

У 10-20% пацієнтів ГА потребують початку лікування вже у проліферативну фазу через свою локалізацію, яка загрожує життю, деструктивний характер зумовлений інтенсивним ростом, розвиток місцевих ускладнень, виникнення грубого косметичного дефекту, який зумовлює психологічну травматизацію батьків, а пізніше і дитини [36, 90].

На сьогоднішній день існує декілька десятків методів лікування ГА, які мають спільні задачі: припинення росту ГА; ліквідація пухлинного процесу – позитивний онкологічний результат; досягнення найкращого функціонального та косметично вигідного результату [29, 59, 74, 200, 240]. Проте аналіз сучасних вітчизняних та закордонних літературних джерел переконливо засвідчує той факт, що на сьогоднішній день немає і бути не може універсального метода лікування ГА у дітей, через велику різноманітність їх будови.

Будь який із існуючих методів лікування ГА при своєму застосуванні має відповідний відсоток невдач та ускладнень, тому основним напрямком сучасного лікування є індивідуальний підбір метода, при якому даний відсоток є мінімальним. Крім того, з урахуванням факту можливої інволюції ГА, всі запропоновані на сьогоднішній день медикаментозні, інструментальні або оперативні методи їх лікування потребують чіткого визначення свого місця в загальній тактиці, яка ще далека від свого остаточного вирішення.

Одним із етіологічних факторів росту ГА є механічне навантаження, що в 10% сприяє їх деструктивному характеру, та ускладненням в 40%, зокрема кровотечі (7,5%), розвиток анемії, гіподинамії, виразкування їх поверхні (21%), утворення тріщин та трофічних виразок на шкірі в безпосередній близькості від пухлини [14, 84, 19, 32]. При розташуванні ГА

поблизу життєво важливих органів, через стиснення тканин, пухлина призводить до порушення функції даних анатомічних структур, аж до розвитку в них незворотних патологічних змін [152, 168].

Зазвичай ГА проходять фазу росту (проліферації) – перші 3-6 місяців; фазу стабілізації тривалістю 6-12 місяців. В подальшому, після нетривалого періоду зупинки росту спостерігається фаза повільної регресії (спонтанної повної або часткової інволюції) на протязі 2-10 років [148].

У 10-20% випадків ГА потребують початку лікування вже в проліферативну фазу через свою локалізацію, яка загрожує життю, деструктивний характер зумовлений інтенсивним ростом, розвиток місцевих ускладнень, виникнення грубого косметичного дефекту [33, 67, 90].

Для вивчення можливостей лікування ГА шляхом ін'єкційного введення синтетичних кортикостероїдних препаратів (тріамценолон, бетаметазон), із підсиленням їх дії місцевою компресією, та дослідження фібробластичних процесів у тканині печінки, як моделі ГА (їх клітини однаково реагують на різні температурні та хімічні режими), було проведено експериментальне дослідження. Вибір тріамценолону та бетаметазону був зумовлений їх здатністю формувати вогнище місцевого запалення та антиметаболітними властивостями зменшувати процеси неоваскуляризації та проліферації.

Експериментальні дослідження проводили у відповідності до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, з дотриманням основних правил належної лабораторної практики GLP (1981) та Закону України про захист тварин від жорсткого поводження (№1759-VI від 15.12.2009). Комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол №5 від 23 травня 2019 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально – правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Таким чином морфологічні дослідження тканини печінки, як моделі гемангіоми, показали, що після ін'єкції суміші тріамценолону та

бетаметазону виникає вогнище некрозу, де однією з мішенів для дії препаратів є судини. Демаркація та інкапсуляція вогнища некрозу відбувається швидко і чітко визначається вже на 7-у добу. Разом з тим, після виконання комбінованої дії тріамценолону та бетаметазону в поєднанні з дією тиску спостерігається більш виразна запальна реакція, яка носить продуктивний характер, а також відзначалось більш глибоке ураження щільних тканин печінки (портальних трактів), розташованих поза зоною прямої дії препаратів.

При експериментальному дослідженні морфологічних змін в тканині півнячих гребенів як моделі ГА виявлено, що при внутрішньотканинному введенні ТЦ+БМ процеси переважно відбувались з боку судин: дистрофічні зміни, некроз, десквамація ендотелію, дезорганізація м'язового шару судин, подальший тромбоз просвітів судин різного калібру з організацією тромбів у великих судинах і реактивним запаленням стінок дрібних судин. Як наслідок, склероз судин відбувався в результаті запалення без утворення грубих рубцевих змін в проміжній тканині. Співставлення даних візуального контролю за місцем ін'єкції препаратів та гістологічного дослідження демонструє, що введення ТЦ+БМ викликає склеротичні зміни гребеня в зоні площею 2,0-3,0 см², а реактивні запальні зміни з боку оточуючих тканин виражені мінімально. Формування рубця відбувалось за рахунок тромбозу просвітів судин різного калібру з організацією тромбів у великих судинах і реактивним запаленням стінок дрібних судин, в результаті чого склероз судин відбувався без утворення грубих рубцевих змін проміжної тканини, внаслідок чого деформація гребеня візуально не визначалась в усі терміни спостереження.

Так як ГА часто розташовуються в безпосередній близькості від периферійних нервів, а дослідження щодо впливу препаратів, які використовуються при інтратуморальному введенні, на нервову тканину відсутні, було проведено вивчення можливого впливу інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону на морфологічні зміни в

периферійних нервах, в процесі якого було з'ясовано, що будь які прояви пошкоджуючого впливу препаратів при їх ін'єкційному введенні на морфологічному рівні були відсутні, що свідчить про безпечність методу на рівнях здорових оточуючих тканин та елементів нервової системи.

Експериментальні дослідження, які були проведені, створили підґрунтя для клінічного використання інтратуморального введення кортикостероїдів у поєднанні з пресією.

На сьогоднішній день запропоновано декілька десятків методів лікування ГА, які мають спільні задачі: припинення росту пухлини (запобігти подальшому руйнуванню пухлиною оточуючих тканин); ліквідація пухлинного процесу – позитивний онкологічний результат (тканини пухлини зникають повністю, перетворюючись в рубцеву тканину); досягнення найкращого функціонального та косметично вигідного результату [29, 74, 203, 204, 230, 240].

Аналіз сучасних вітчизняних та закордонних літературних джерел переконливо засвідчує той факт, що на сьогоднішній день універсального метода лікування ГА у дітей немає і бути не може, через значну різноманітність їхньої будови. Будь який із запропонованих численних методів лікування ГА при своєму застосуванні має відповідний відсоток невдач та ускладнень. Тому основним напрямком сучасного лікування є індивідуальний підбір метода, при якому даний відсоток є мінімальним. Крім того, з урахуванням факту можливої інволюції ГА, всі запропоновані на сьогоднішній день медикаментозні або інструментальні методи їх лікування потребують чіткого визначення свого місця у загальній лікувальній тактиці, яка ще далека від свого остаточного вирішення.

Клінічна картина дослідження ґрунтується на результатах ретроспективного та проспективного аналізу лікування 602 пацієнтів різного віку та статті, у яких в цілому нараховувалось 854 вогнищ гемангіом різної локалізації.

При формуванні груп дітей з ГА, які увійшли до даного дослідження, враховувався факт їх відповідності критеріям включення та критеріям виключення.

Найбільша кількість 496 (82,39%) обстежених пацієнтів припадала на грудний (від 1 до 12 місяців) та переддошкільний (від 1 до 3 років) вік.

Лікування інтратуморальним введенням ТЦ+БМ проведене в умовах стаціонару та амбулаторно у 117 дітей (81 дівчат та 36 хлопчиків) із ГА зовнішньої локалізації, які перебували на обліку в клініці дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Серед них, 42 пацієнти були сільськими мешканцями, а 75 міськими. Основними показаннями до такого методу лікування були нечутливість ГА до дії пропранололу, наявність протипоказань до використання β -блокаторів, вік дитини старше 6 місяців, а також відмова батьків. Крім того, цей метод використаний у дітей із вродженою ГА.

Для контролю за ефективністю проводимого малоінвазивного лікування, визначення кількості сеансів інтратуморального введення суміші тріамценолону та бетаметазону, окрім візуальної оцінки, визначали планіметричні розміри пухлини та досліджували динаміку рівня маркерів гострої фази запалення (ГФЗ) (серомукоїди та сіалові кислоти), як показника руйнування тканини ГА.

Результати нашого дослідження виявили, що рівень серомукоїдів на 7 добу перевищував у 4 рази величину показника до початку лікування, відповідно $0,72 \pm 0,05$ од. опт. щільності проти $0,18 \pm 0,02$ од. опт. щільності, ($p < 0,05$), на 14 добу у 1,78 рази, відповідно $0,32 \pm 0,04$ од. опт. щільності проти $0,18 \pm 0,02$ од. опт. щільності, ($p < 0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби від початку лікування.

Подібні результати були отримані і при визначенні рівнів сіалових кислот: на 7 добу вони перевищували в 1,76 рази величину показника до початку лікування, відповідно $3,52 \pm 0,5$ ммоль/л проти $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л, ($p < 0,05$), на 14 добу лише в 1,16 рази, відповідно $2,31 \pm 0,4$ ммоль/л проти

2,0±0,3 ммоль/л, ($p>0,05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби.

Отримані показники динаміки білків ГФЗ свідчать про те, що протягом перших 7 днів від початку лікування спостерігається найбільш виражена запальна реакція, що відповідає максимальному руйнівному ефекту на тканину ГА після ін'єкції триамценолону та бетаметазону, з поступовим зменшенням запальної відповіді і, відповідною нормалізацією цих показників, на 21-шу добу.

Інтрамуральне введення триамценолону та бетаметазону використовували у дітей із різною площею ГА, яку визначали з допомогою кривих Безье. Результати нашого дослідження свідчать, що за одне введення зона активного лікувального впливу складає максимально 5,0 – 10,0 см². Кількість сеансів інтрамурального введення триамценолону та бетаметазону визначалась індивідуально, у кожному конкретному випадку, розраховувалась у залежності від лінійних параметрів та швидкості росту пухлини, з обов'язковим урахуванням оцінки ефективності попередніх сеансів.

Задовільний результат від лікування відмічений у 112 (95,73%) пацієнтів, проте у 12 (10,26%) хворих після 3-4 кратних ін'єкцій спостерігалась гіпопігментація шкіри, а у 32 (27,35%) дітей - атрофія підшкірно-жирової клітковини, яка через 10-12 місяців після закінчення лікування повністю відновлювалась.

У 56 пацієнтів із ГА, площа яких перевищувала 15,0 см², а лікування потребувало декількох сеансів ін'єкцій, останні починали виконуватись від периферії до центру, обов'язково з урахуванням локалізації живлячих судин. Інтервал між сеансами ін'єкцій складав від двох тижнів до 3 місяців, і визначався у кожному конкретному випадку у залежності від динаміки зворотного розвитку тканини пухлини.

Необхідно зазначити, що при інтратуморальному введенні кортикостероїдів у пацієнтів не було побічних ефектів гормонотерапії, що узгоджується із результатами інших дослідників [139].

Серед 117 пацієнтів у яких мініінвазивне лікування ГА відбувалось шляхом інтратуморального введення ТЦ та БМ, у 28 (23,9%) дітей, при локалізації судинних утворень на кінцівках, терапія була доповнена місцевою пресією, тривалість якої визначалась індивідуально, з урахуванням інволютивних змін у тканині пухлини, яких оцінювали з допомогою кривих Безье. Тензійна фіксація давлючої прокладки в середньому складала $12,0 \pm 1,0$ діб після кожного введення препаратів.

З метою оцінки ефективності тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей, проведено порівняння термінів одужання із групою пацієнтів, у яких мініінвазивний спосіб лікування ГА обмежувався лише інтратуморальним введенням ТЦ та БМ. Виявлено, що одужання в групі дітей, у яких інтратуморальне введення ТЦ та БМ було доповнено місцевою пресією тканин ГА, відбувалось в 1,17 рази швидше, у порівнянні із простим введенням кортикостероїдів.

Малоінвазивне лікування ГА шляхом інтратуморального введення триамценолону та бетаметазону дозволило досягнути задовільних косметичних та функціональних результатів у 95,73% дітей, що дозволяє розглядати його в якості метода лікування дітей з інфантильними ГА, які не чутливі до пропранололу або за наявності протипоказань до його прийому, та як альтернативу хірургічному висіченню пухлини, при якому можуть виникати технічні труднощі через важкість видалення дифузних та неінкапсульованих новоутворень без ризику пошкодження оточуючих тканин і виникнення кровотеч.

Враховуючи наявність визначених критеріїв включення пацієнтів у групу дітей для проведення пропранолтерапії було залучено 129 пацієнтів, серед яких у 65,4% пацієнтів пухлина була локалізована на естетично важливих ділянках голови, шиї, критичних зонах та у вісцеральних органах

(печінка, легені, кишки). Найбільша кількість, 96 (74,42%) обстежених пацієнтів була віком від 1 до 5 місяців, пухлини яких відносились до інфантильних ГА.

Лікування пропранололом складалось з двох фаз: стаціонарної та амбулаторної. Програма лікування пропранололом відбувалась із суворим дотриманням розробленого протоколу обстеження пацієнтів. В групі дослідження тривалість лікування складала від 5 до 8 місяців (в середньому $6,5 \pm 0,5$ місяців). Дозу пропранололу визначали згідно Міжнародних, загальноприйнятих рекомендацій [67]. Вже через 1,5-2 доби від початку лікування пропранололом, у всіх пацієнтів відмічена зміна кольору ГА, а у продовж 1-2 тижня – спостерігали часткову регресію ГА, що узгоджується із результатами інших дослідників [67, 81]. Також для контролю ефективності лікування використовували криві Безье. Лікування пропранололом розпочинали у стаціонарі, з наступним амбулаторним лікуванням, що також відповідає загальноприйнятій тактиці [135]. У нашому дослідженні проводили обов'язковий ЕКГ-контроль, особливо на початкових етапах лікування, хоча це положення залишається предметом дискусій [187, 217].

В групі дітей, які отримували терапію пропранололом, було 10 (7,75%) пацієнтів із вісцеральною локалізацією судинних пухлин, в тому числі 5 хворих з множинними ГА печінки. Вік пацієнтів коливався від 7,5 місяців до 3-х років. На тлі терапії β -адреноблокаторами в усіх клінічних ситуаціях було досягнуто гарного лікувального ефекту, що відповідає даним літературних джерел [217, 222].

Необхідно зазначити, що результати нашого дослідження не виявили суттєвих переваг лікування пропранололом у порівнянні із мініівазійного терапією кортикостероїдами, що узгоджується із даними літератури [139].

У 2,3% дітей пропранололтерапія була етапом для подальшого хірургічного втручання.

Клінічно значимих побічних ефектів при застосуванні пропранололу не зафіксовано, хоча дані літератури свідчать, що у частини пацієнтів вони можуть виникати [81].

Застосування пропранололтерапії, яка була започаткована в клініці з 2012 р., у лікуванні дітей з ГА дозволило щонайменше на 15,02% зменшити кількість оперативних втручань.

На основі отриманих даних був розроблений діагностично – лікувальний алгоритм лікування ГА у дітей. Формування діагностичного алгоритму починали з ретельного збору та аналізу анамнезу захворювання. Оцінювали терміни появи скарг, пов'язаних із ГА, їх характерні особливості, враховуючи при цьому спадковий та акушерський анамнез, проведені попередні лікувальні заходи спрямовані на ліквідацію ГА. При аналізі перинатального анамнезу у дітей з ГА враховувались терміни гестації. Було виявлено, що більшість 546 (90,69%) дітей народились доношеними в термін 38-41 тиждень. Лише 50 (8,32%) пацієнтів з ГА склали групу недоношених, які були народжені в терміни до 37 тижнів гестації, що не співпадає з даними літератури, які свідчать про переважання частоти виникнення цієї патології у недоношених немовлят [160, 218].

Серед 602 пацієнтів, які були залучені в дослідження, у 271 (45,02%) визначені фактори обтяженої спадковості, зокрема у 114 (42,06%) наявність ГА відмічали у батьків та близьких родичів, у 101 (37,27%) дітей зустрічались дані про існування серцево-судинної патології в спадковому анамнезі, у 56 (20,67%) анамнез був обтяжений по онкологічній патології.

В загальній групі пацієнтів було зареєстровано 702 (82,21%) ГА поверхневого (дермального) розташування, а в 152 (17,79%) випадках пухлини локалізувались в підшкірно – жировій клітковині.

Особливості меж судинного утворення свідчило про активність росту пухлини – нечіткі, що визначали швидко ростучу пухлину у стадії проліферації, зустрічались у 536 (62,76%) випадках на відміну від ГА з

чіткими межами, що було свідченням про більш стабільний стан судинного утворення, яке стверджено у 318 (37,24%) дітей.

Характер поверхні ГА оцінювався як рівний або горбистий, останній є важливою клінічною ознакою активного росту пухлини. Серед всіх випадків рівна поверхня ГА визначалась у 308 (36,07%) пухлин, а горбиста в 546 (63,93%), наявність пульсації харчуючи судин була відмічена у 61 (7,14%) ГА. В 113 (53,55%) випадках локалізація ГА визначалась у різних ділянках голови. В периферійному відділі обличчя було локалізовано 21 (23,08%) ГА, а в центральному – 70 (76,92%) ГА, які через загрозу формування важких ускладнень та функціональних порушень, потребували невідкладного початку лікувальних заходів.

Метод УЗД в режимі кольорового доплерівського картування застосовувався для вивчення ефективності впливу конкретного методу лікування на швидкість зниження показників кровотоку в тканині пухлини.

При порівнянні судинних показників між пацієнтами, яким інтратуморально вводився тріаценолон та бетаметазон (І група) та хворим, у яких в якості лікувального заходу застосовувався пропранолон (ІІ група), через 1, 3, 6 місяців після початку лікування з'ясовано, що зниження показників кровотоку ГА через 1 місяць після початку лікування визначалось в обох групах порівняння, але як через 1 місяць так і через 3 та 6 місяців спостерігались більш виразні їх зміни у І групі, пацієнтам якої інтратуморально вводився ТЦ та БМ. Такі результати є дещо несподіваними, оскільки пропранолол є судинним препаратом, який знижує силу серцевих скорочень і мав би мати більший вплив на показники кровотоку у порівнянні із кортикостероїдами. З іншого боку, результати наших експериментальних досліджень засвідчили, що локальне введення кортикостероїдів сприяє фіброзу з повною облітерацією просвіту судин ГА.

Крім оцінки скарг, деталізації даних анамнезу та локального статусу ГА при визначенні клінічного діагнозу важливу увагу приділяли щільності пухлини та величині її площі в режимі реального часу. Для об'єктивізації

даного спектру розроблено та застосовувалось модельне вивчення змін площі ГА у перебігу патологічного процесу на основі системи чутливих ознак.

Визначення площі ГА зовнішньої локалізації у дітей складалось з двох етапів. На першому етапі створювали систему інформаційних ознак, чутливих до образу (зони), але які не були б чутливими до афінних перетворень візуального образу. На другому етапі будували вирішальні правила, базуючись на яких комп'ютер мав змогу класифікувати запропоновані для розпізнавання образи за допомогою кривих Безье, Властивість яких дозволяє здійснювати інтуїтивно зрозуміле управління параметрами кривої в інтерфейсі програмного середовища Kompas3DV13, що значно спрощує побудову складних геометричних конфігурацій ГА на основі їх сплайну, що в свою чергу дозволяє чітко визначати площу анатомічних об'єктів з будь якою складністю їх контурів.

Отже, наявність ГА у дитини є необхідною умовою для прийняття одного із наступних важливих рішень: 1. вибір тактики ведення хворого (спостерігати ↔ лікувати); 2. визначення показів до початку терапії; 3. вибір методу лікування.

Враховуючи класифікаційні ознаки ГА, їх клінічні особливості та перебіг визначено, що активному лікуванню повинні підлягати:

1. Всі швидко прогресуючі гемангіоми незважаючи на загальний їх вигляд, анатомічну локалізацію та розміри;
2. Повільно прогресуючі гемангіоми критичної локалізації;
3. Гемангіоми з ускладненим перебігом;
4. За наполяганням батьків (при відсутності протипоказів).

І хоча на сьогодні основними методами лікування дітей із ГА є неінвазивні методи, проте хірургічне втручання залишається необхідним етапом у лікуванні частини дітей із ГА, яке було проведене у 59,13% дітей. Покази до хірургічного лікування у дітей із ГА можна розділити на невідкладні (загроза втрати функції органу та розвиток ускладнень) та планові (неможливість або неефективність мініінвазивного лікування,

залишкові явища після інволюції ГА). Такі принципи хірургічної лікувальної тактики у дітей із ГА, повністю відповідають даним літературних джерел [156, 209, 218, 223, 226].

На основі проведеного комплексного дослідження особливостей перебігу ГА у дітей розроблено практично орієнтовану структурну схему лікування гемангіом зовнішньої локалізації, яка включає як мініінвазивні, так і хірургічні методи.

Урахування запропонованого покрокового алгоритму лікування сприяє не тільки у виборі адекватної тактики лікування дітей із ГА, але й визначити клінічні випадки допустимого ретельного динамічного спостереження із можливою інволюцією судинної пухлини.

Застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ГА, який ґрунтувався на класифікаційних ознаках судинних пухлин, дозволило у 586 (97,34%) пацієнтів досягти добрих та задовільних функціональних і косметичних результатів лікування.

Загалом, невеликий відсоток інволюції ГА, відносна рідкість сприятливого перебігу патології, а також попередження психологічних розладів, які зумовлені проблемами із зовнішністю, дозволяють зробити висновок про доцільність раннього початку лікування цієї патології у дітей.

Таким чином, високий відсоток розповсюженості ГА у дітей, відсутність єдиного універсального методу лікування, що пов'язано з різноманітністю їх клінічних форм, зумовлює актуальність будь яких досліджень з цієї проблеми, яка лишається актуальною у залежності від клініко-морфологічної форми пухлини та обраної тактики лікування, вибір якої досить утруднений – з одного боку, швидким її прогресуючим ростом, а з іншого боку, існуючими даними про певну вірогідність спонтанної регресії в процесі росту дитини.

Визначення лікувальної тактики у дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації повинно проводитись в кожному випадку індивідуально, виключаючи безпідставне очікування можливого регресу пухлини.

Вибір методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей повинен ґрунтуватися на класифікаційному алгоритмі пухлин в залежності від її клініко-морфологічних ознак.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання: покращити результати лікування гемангіом у дітей на основі розробки нових та удосконалення відомих діагностично-лікувальних заходів, що дозволило знизити частоту розвитку рецидивів та незадовільних наслідків патології.

1. Встановлено, що гемангіоми зустрічаються у дітей будь якого віку, але найбільш часто (60,96%) у віці від 1 до 9 місяців, у пацієнтів які у 65,62% були народжені в терміни гестації 32 – 36 тижнів і менше з масою при народженні > 2,5 кг у 78,41%, спостерігались в 1,76 рази частіше у дівчат та в 1,41 рази частіше у міських мешканців, визначались в 61,79% одразу після народження, переважно, в 54,1% випадків із площею від 1,0 до 10,0 см². До факторів ризику виникнення судинних пухлин відносяться: анемія вагітних (47,84%), ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (36,38%), внутрішньоутробна гіпоксія плоду (21,93%) та вік матері більше 35 років.

2. Експериментальні дослідження внутрішньотканьового ін'єкційного введення тріамценолону та бетаметазону на моделі гемангіоми довели, що наростаючий набряк перешкоджає всмоктуванню гормонів в кров'яне русло, пролонгує їх місцеву дію та зменшує небажаний для організму резорбційний вплив. Препарати стримують проліферацію фібробластів, їх активацію та надходження із судин, а лізис активних фібробластів, призводить до руйнування та зменшення об'ємів сполучнотканинного та фіброзно-жирового шарів з утворенням порожнин. За цих умов рубцювання розвивається поступово на тлі зниженої активності клітинного компоненту з формуванням до 21 доби ніжної фіброзної тканини без утворення грубих рубцевих змін в проміжній тканині. Підсилення дії препаратів місцевим стисканням сприяло більш виразній продуктивній запальній реакції, яка набувала значно глибшого розповсюдження та виразності перифокальної зони руйнації тканини гемангіоми.

3. Інтратуморальне введення тріамценолону та бетаметазону, зважаючи на динаміку гостро фазних білків запалення, викликає максимальний руйнівний ефект протягом перших 7 днів, з послідуєчим зниженням виразності дії до 21 доби: рівень серомукоїдів на 7 добу перевищував в 4 рази величину показника до початку лікування, відповідно 0.72 ± 0.05 од. опт. щільності проти 0.18 ± 0.02 од. опт. щільності, ($p < 0.05$), на 14 добу в 1.78 рази, відповідно 0.32 ± 0.04 од. опт. щільності проти 0.18 ± 0.02 од. опт. щільності, ($p < 0.05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби; рівень сіалових кислот на 7 добу перевищував в 1.76 рази величину показника до початку лікування, відповідно 3.52 ± 0.5 ммоль/л проти 2.0 ± 0.3 ммоль/л, ($p < 0.05$), на 14 добу лише в 1.16 рази, відповідно 2.31 ± 0.4 ммоль/л проти 2.0 ± 0.3 ммоль/л, ($p > 0.05$), досягаючи практично нормального рівня до 21 доби. Одуjuanня в групі дітей, у яких інтратуморальне введення тріамценолону та бетаметазону було доповнено місцевою пресією гемангіоми, відбувалось в 1,17 рази швидше (відповідно $7,2 \pm 0,2$ міс. проти $8,4 \pm 0,3$, ($p < 0.05$).

4. Застосування мініінвазивних методів лікування гемангіом у дітей шляхом інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону і пропранололтерапії сприяє зниженню показників пухлинного кровотоку в обох групах протягом всього періоду лікування, з максимально вираженими змінами в групі ін'єкційного введення хіміопрепаратів через 6 місяців від початку лікування, а саме: V_{ps} 4.85 ± 0.4 см/сек проти 6.68 ± 0.3 см/сек, ($p < 0.05$); V_{ed} 0.156 ± 0.01 см/сек проти 0.221 ± 0.02 см/сек, ($p < 0.05$); IR 0.968 ± 0.02 проти 0.967 ± 0.01 , ($p < 0.05$).

5. Ефективність запропонованого мультидисциплінарного діагностично-лікувального алгоритму гемангіом у дітей, який заснований на класифікаційних ознаках судинних пухлин та широкому застосуванні мініінвазивних методик полягає в можливості зниження кількості оперативних методів лікування патології на 15,02%, та дозволяє з

мінімальним ризиком досягти в 97,34% добрих і задовільних результатів за умов початку лікування безпосередньо після встановлення діагнозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Тактику динамічного спостереження доцільно обирати переважно у дітей з гемангіомами, які не мали суттєвих функціональних та косметичних ризиків із площею менше 1,0 см².

Лікування дітей з судинними пухлинами, особливо в зонах критичної локалізації, необхідно починати, при відсутності протипоказів, якомога раніше, не допускаючи переходу із стадії первинних проявів патології в стадію активного росту, марно очікуючи при цьому можливу спонтанну регресію ГА.

Враховуючи розміри, локалізацію та морфологічну будову ГА, прогнозуючи та очікуючи можливі онкологічні, функціональні або косметичні негативні наслідки, перевагу необхідно надавати мініінвазивним методам лікування судинних пухлин у дітей.

При визначенні на УЗД глибини розповсюдженості ГА на 5 мм і більше відносно рівня дерми доцільно розглядати у якості вибору методу лікування інтратуморальні ін'єкції тріамценолону та бетаметазону.

Критеріями ефективності обраного мініінвазивного методу лікування ГА у дітей повинні служити: зменшення площі та глибини локалізації утворення, зниження показників кровотоку в тканині судинної пухлини через 1 місяць після початку лікування.

Згідно із розробленим діагностично-лікувальним алгоритмом ГА, всіх потенційних пацієнтів необхідно розподіляти в наступні три групи: 1. диспансерна група для динамічного спостереження; 2. група дітей для проведення мініінвазивних методів лікування; 3. група дітей для хірургічного лікування.

З метою оптимізації надання спеціалізованої лікувальної допомоги хворим дітям з гемангіомами доцільно створення міждисциплінарного підрозділу (центру) з дорученням в його штат дитячого хірурга, дерматолога, педіатра та дитячого онколога з підготовкою роботи із дерматоскопом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авашина И.В. Роль дерматоскопии в диагностике новообразований кожи. *Досягнення біології та медицини*. 2012. №2. С. 33 – 35.
2. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация / И.С. Васильев и др. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2013. №3, т.13. С. 66 – 68.
3. Белоконь С.А. Гемангиомы мягких тканей челюстно-лицевой области у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. №4. С. 98 – 102.
4. Бельшева Т.С. Прорыв в лечении сосудистой патологии. *Медицинский вестник*. 2012. №25. С. 66 – 78.
5. Беляев М.К., Федоров К.К. Оправдана ли выжидательная тактика при гемангиомах наружной локализации у детей? *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014. , №1, т. 4. С. 8 – 15.
6. Бензар І., Левицький А., Бліхар В. Судинні аномалії у дітей. Тернопіль : ТДМУ, 2017. 360 с.
7. Бензар І.М. Вісцеральні гемангіоми у дітей: особливості клінічних проявів, ускладнення, лікування. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. №2. С. 5 – 8.
8. Бензар І.М. Коагуляційні порушення у дітей із судинними аномаліями. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. №3, т.5. С. 56 – 60.
9. Бензар І.М. Судинні пухлини і судинні мальформації у дітей: формулювання діагнозу згідно з сучасною класифікацією. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3. С. 77 – 82.
10. Бензар І.М., Жумик Д.В. Гемангіоми печінки у дітей: потенційні ризики та принципи лікування. *Хірургія дитячого віку*. 2019. №1. С. 31 – 36.
11. Бензар І.М., Осипенко П.В. Гемангіома печінки у дітей: поєднання зі шкірними ураженнями, особливості діагностики та перший досвід лікування. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2014. № 1. С. 208 – 213.

12. Бензар І.М., Полулях О.К. Оцінка клінічної активності та ефективності лікування інфантильних гемангіом за допомогою ультразвукового сканування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. №3. С. 80 – 85.

13. Богомолец О.В. Опухоль детского возраста. Новое в диагностике и лечении гемангиом. *Косметолог*. 2010. №1. С. 23 – 27.

14. Боднар А.Б., Боднар Б.М., Боднар О.Б. Клініко-діагностична характеристика гемангіом шкіри на сучасному рівні. *Хірургія дитячого віку*. 2017. №3. С. 124 – 125.

15. Боднар Б.М., Боднар Г.Б., Унгурян А.М. Експериментальна модель судинної пухлини на гребінцях перепілок. *Зб. наук. робіт. XXIII з'їзд хірургів України. Клінічна Хірургія*. 2015. С. 366 – 367.

16. Бондарь А.Б., Бондарь Б.Н., Бондарь А.В. *Клинико-диагностическая характеристика гемангиом кожи у детей на современном этапе*. Актуальные вопросы детской хирургии: материалы VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием. 25 – 26 мая 2017. Гомель: ГомГМУ, 2017. С. 54 – 56.

17. Бугоркова И.А. Мониторинг распространенности гемангиом в челюстно-лицевой области среди детского населения. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. №4, Т.18. С. 83 – 86.

18. Буторина А.В., Шафранов В.В. Современное лечение гемангиом у детей. *Лечащий врач*. 1999. №5. С. 61 – 64.

19. Вивчарук В.П., Пащенко Ю.В., Пионтковская О.В. Выбор оптимальной тактики в лечении гемангиом у детей. *Медичні перспективи*. 2013. №3, т.18, ч.2. С. 209 – 212.

20. Вивчарук В.П., Пащенко Ю.В. Современные возможности в хирургическом лечении обширных гемангиом у детей. *Медицина неотложных состояний*. 2015. №4. С. 22– 27.

21. Вивчення склерозуючої дії пінної форми полідоканолу в експерименті in vivo / В.І. Паламарчук та ін. *Клінічна хірургія*. 2014. №8. С.73 – 76.

22. Вишнеvский В.В., Калмыков В.Г. Структурный анализ цифровых контуров изображений как последовательностей отрезков прямых и дуг кривых. *Штучний інтелект*. 2004. №3. С. 479 – 488.
23. Вишнеvский В.В., Рысцов И.К., Волжева М.В. Интерационный алгоритм построения кривой Безье по заданным точкам. *Математичні машини і системи*. 2004. №4. С. 108 – 16.
24. Вівчарук В.П., Пащенко Ю.В., Гречаніна Ю.Б. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2017. №4. С. 41 – 45.
25. Гемангиома печени и преждевременная менопауза / А.А. Олина и др. *Експериментальна і клінічна гастроентерологія*. 2018. № 125 т.8. С. 157 – 159.
26. Гемангиомы и их лечение / Д.Д. Мельник и др. Томск: STT, 2006. 168 с.
27. Гемангиомы органов брюшной полости у детей / А.Е. Соловьев и др. *Наука Молодых*. 2019. № 7 (1). С. 122 – 128.
28. Гемангиомы позвоночника. Особенности диагностики и хирургического лечения / В.В. Зарецков и др. *Успехи современного естествознания*. 2015. № 6. С. 22 – 27.
29. Гемангиомы у детей. Современные подходы к выбору терапии / Е.В. Пшеничная и др. *Клінічна патофізіологія*. 2016. №3. С. 81 – 86.
30. Гончарова Я.А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика. *Здоровье ребенка*. 2013. №6. С. 148 – 152.
31. Дегтев М.В., Кожевников Е.В., Кожевников В.А. Влияние диценона на криодеструкцию гемангиом и бородавок кожи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. №4. С. 58 – 62.
32. Декомпрессиивно-стабилизирующие операции при лечении агрессивных гемангиом переходных отделов позвоночника / С.В. Лихачев и др. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. №3, т.13. С. 746 – 751.

33. Дементьева Н.А. Эффективность пропранололу в лікуванні гемангіом у дітей різного віку. *Сборник научных трудов SWorld*. 2013. № 3, т.47. С. 16 – 24.
34. Дементьева Н.А., Боренко О.Ю., Лянная О.П. Активность цистеиновых протеиназ у детей с гемангиомами. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014. №1, т.4. С. 16 – 19.
35. Дементьева Н.А., Дігтяр В.А. Гемангіоми у дітей: пропозиції щодо медичної стратегії. *Хірургія дитячого віку*. 2014. №1-2. С. 85 – 93.
36. Дементьева Н.А., Мамчур, Дігтяр В.А. Про природну та індуковану пропранололом інволюцію дитячих гемангіом. *Хірургія дитячого віку*. 2013. №4. С. 16 – 23.
37. Дерматоскопия / Соьер Г.П., Аргенциано Дж., Гофман-Велленгоф Р., Залаудек А. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. 240 с.
38. Детская хирургия: национальное руководство / Гераськин А.В., Шафранов В.В., Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 1042 - 1063.
39. Диагностика и клинико-морфологическая характеристика гиперплазии кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области / В.В. Рогинский, и др. *Стоматология*. 2012. Спец. выпуск. С. 17 – 27.
40. Диагностика и малоинвазивные методы лечения гемангиом печени / В.В. Хацко и др. *Український журнал хірургії*. 2014. №2. С. 59 – 62.
41. Динамика кожных симптомов инфантильных гемангиом у детей в процессе лечения / И.Н. Нурмеев и др. *Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2017. № 10. Vol. 19. С. 111 – 114.
42. Дослідження впливу препаратів антипроліферативної дії на тканинні структури ока тварин в експерименті / Л.П. Новак та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. №.1, т.2. С. 161 – 165.
43. Дубенский В.В. Современные подходы к оперативному лечению ювенильных гемангиом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015. №3, т.11. С. 471 – 476.

44. Журавльова Л.В., Ціленко О.І., Лахно О.В. Рідкісне судинне ураження товстої кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. №4, т.102. С. 117 – 123.
45. Жучков М.В., Сонин Д.Б. Голубые невусы: вопросы дерматоскопического дифференциального диагноза. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015. №4. С. 21 – 26.
46. Замятина И.А., Бимбас Е.С. Влияние пренатальных и других факторов риска на развитие и трансформацию гемангиом в челюстно-лицевой области у детей. *Проблемы стоматологии*. 2011. №1. С.60 – 63.
47. Замятина И.А., Бимбас Е.С., Львова О.А. Оценка результатов лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области: когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2019. №1, т.6. С. 16 – 24.
48. Замятина И.А., Вольхина В.Н. Диагностика обширных гемангиом сложной анатомической локализации на примере клинического случая. *Проблемы стоматологии*. 2012. №4. С.74 – 79.
49. Застосування пропранололу у консервативному лікуванні гемангіом у дітей раннього віку / А.С. Кузик та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2017. №4. С. 35 – 40.
50. Иоскевич Н.Н. Редкий случай хирургического лечения гигантской гемангиомы печени. *Новости хирургии*. 2018. №2, т. 26. С. 243 – 247.
51. Иоффе И.В., Н.В. Чернова. Эффективность применения радиочастотного скальпеля и озono-ультразвукового метода в динамике планиметрических показателей раневого процесса у больных острым гнойным лактационным маститом. *Клінічна хірургія*. 2013. №2. С. 50 – 52.
52. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей / Ю.И. Кучеров и др. *Педиатрическая фармакология*. 2014. №4, т.11. С. 46 -50.
53. Іздепський В.Й., Іздепський А.В. Обмін білково-вуглеводних сполук у сироватці крові й синовіальної рідини за різних методів лікування та асептичних артритів у коней. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2013. №2. С. 84 – 86.

54. К лечению гемангиом у детей раннего возраста / Х.Д. Жаниев и др. *Медиаль*. 2015. №1. С. 300.
55. Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы / В.Е. Попов и др. *Альманах клинической медицины*. 2018. №2, т. 46. С. 146 – 159.
56. Калмыков В.С., Вишневецкий В.В. Анализ контуров объектов в бинарных изображениях. *Математические системы и машины*. 1997. №2. С. 68 – 71.
57. Консервативная программа лечения детей с гемангиомами / Л.М. Миролубов и др. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014. №1. С. 42 – 43.
58. Корсак А.К., Лапковский В.И. Комплексные методы лечения гемангиом лица у детей. "Актуальные вопросы и перспективы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии": сборник трудов III стоматологического конгресса республики Беларусь. Минск, 2015. С. 184 – 186.
59. Косырева Т.М., Горшенева Т.А., Кольчугин А.С. Возможные закономерности популяционной частоты инфантильных гемангиом. *Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении"*. 2017. №2. С. 45 – 51.
60. Крицький І.О., Гоцинський П.В., Чепесюк В.О. Переваги застосування інфрачервоної коагуляції апаратом STL 3808 (Польща) в лікуванні капілярних гемангіом у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. №2. С. 57 – 58.
61. Кузик А.С. Гемангіоми у дітей: класифікація, клінічна картина, лікування. *Acta Medica Leopoliensia*. 2013. №2, т. 19. С. 39 – 44.
62. Кузик А.С. Ефективність лікування гемангіом у дітей раннього віку неселективними β -блокаторами (пропранололом). *Львівський клінічний вісник*. 2014. №4. С. 43 – 48.

63. Куссуль М.Э. Кодирование контуров, представленных кривыми Безье, в задачах нейросетевой классификации. *Математичні машини і системи*. 2004. №3. С. 17 – 30.

64. Лікування кавернозних гемангіом у дітей з використанням двофазної термодеструкції / Б.М. Боднар та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2019. №1. С. 6 – 10.

65. Местецкий Л.М. Непрерывная морфология бинарных изображений: фигуры, скелеты, циркуляры. Москва: ФИЗХМЛИТ, 2009. 288 с.

66. Местное воздействие на ткани препарата "Кеналог" на экспериментальной модели сосудистой опухоли / А.И. Окунева и др. *Детская хирургия*. 2013. №1. С. 44 – 48.

67. Место пропранолола в лечении инфантильных гемангиом / Ю.А. Поляев и др. *Детская больница*. 2012. №4. С. 46 – 48.

68. Минухин В.В., Косилова О.Ю., Ткаченко В.Л. Уровень белков острой фазы как критерий эффективности антибактериальной терапии эшерихиозного экспериментального перитонита. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4. С. 99 - 101.

69. Множинні венозні мальформації як причина шлунково-кишкової кровотечі у дітей: клінічний випадок та огляд літератури / О.Г. Дубровін та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2016. №1-2. С. 121 – 127.

70. Можливості компресійної терапії при консервативному лікуванні поширених складних гемангіом у дітей / О.М. Коваленко та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2016. №3-4. С. 38 – 41.

71. Морфологические изменения в тканях экспериментальной модели гемангиомы при одновременном приеме β -блокаторов и внутритканевом введении препарата кеналог / Н.А. Окунев и др. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018. №3, т.11. С. 224 – 228.

72. Нагорнов Ю.С., Жилиев И.В. Применение генетического алгоритма для оптимизации формы модели эритроцита. *Фундаментальные исследования*. 2013. №4, ч.1. С. 75 – 80.

73. Неинвазивный метод лечения врожденных гемангиом челюстно-лицевой области у детей / И.Д. Чижевская и др. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015. №3. С. 160 – 166.

74. Неотложная лазерная фотодеструкция доброкачественных, осложненных кровотечением, сосудистых заболеваний кожного покрова у детей / Н.Е. Горбатова и др. *Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2019. № 8 (1). С. 35 – 44.

75. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола / Ю.А. Поляев и др. *Международный мед журнал*. 2012. №2. С. 94-103.

76. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) / Н.П. Котлукова и др. *Педиатрия*. 2012. №1, т.91. С. 60 - 64.

77. Носуля Е.В., Перич Б., Ким И.А. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания носа и околоносовых пазух. Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. 128 с.

78. Нурмеева А.Р. Совершенствование диагностики и консервативной тактики лечения гемангиом у детей: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.11 / Казань, 2016. 120 с.

79. Окунев Н.А., Окунева А.И., Герасименко А.В. Местное лечение гемангиом с использованием триамцинолона как альтернатива приема системных кортикостероидов внутрь. *Детская хирургия*. 2013. № 2. С. 22 - 25.

80. Олина А.А. Гемангиома печени и преждевременная менопауза / А.А. Олина и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. №8, т.156. С. 157 – 159.

81. Омурзаков Б.А. Применение β -адреноблокаторов при лечении гемангиомы у детей. *Вестник КРСУ*. 2015. №7, т. 15. С. 133 – 135.

82. Омурзаков Б.А., Джаналиев Б.Р., Мифтахова Л.Р. Морфологическая характеристика гемангиом наружных покровов у детей. *Вестник КРСУ*. 2012. №9, т.12. С. 106 – 109.

83. Опыт лечения гемангиом у детей / В.В. Перловская и др. *АСТА Biomedica Scientifica*. 2019. № 4, т.1. С. 114 – 119.

84. Особенности и современные возможности нехирургического лечения осложненных гемангиом у детей / И.Н. Нурмеев и др. *Онкопедиатрия*. 2014. №4. С. 49 – 51.

85. Особливості лікування гемангіом складної локалізації у дітей раннього віку / О.В. Спахі та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2017. №1. С. 49 – 51.

86. Ошибки в диагностике и лечении сосудистых аномалий / И.А. Абушкин и др. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. Приложение. 2015. С. 14 – 15.

87. Панченко А.С., Максимова О.Г., Ерохина Т.М. Клиника, диагностика и лечение гемангиом у детей. *Забайкальский медицинский журнал*. 2015. №2. С. 3 – 10.

88. Пасичный Д.А. Макрососудистые изменения в области полнослойной кожной раны в ответ на окolorаневую дермотензию и криотерапию. *Международный медицинский журнал*. 2009. №2. С. 68 – 72.

89. Пащенко Ю.В., Вивчарук В.П., Пащенко К.Ю. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. *Медицина неотложных состояний*. 2011. №6. С. 13 – 19.

90. Пащенко Ю.В., Пионтковская О.В., Вивчарук В.П. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей. *Хірургія дитячого віку*. 2013. №1. С. 32 – 36.

91. Педиатрам о врожденных гемангиомах и лимфангиомах челюстно-лицевой области у детей / Л.В. Харьков и др. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. №1, т. 3. С. 40 – 48.

92. Переяслов А.А. Сучасна класифікація гемангіом. *Хірургія дитячого віку*. 2019. №2. С. 73 – 78.

93. Перловская В.В. Консервативное лечение гемангиом у детей. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. 28 с.

94. Погребняк І.О., Корніюк А.А. Застосування судинного жовтого лазера (577 нм) у лікуванні поверхневих гемангіом у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2018. №2. С. 18 – 20.
95. Подшивалова О.А. Дифференциальный подход к лечению гемангиом у детей. *Детская хирургия*. 2012. №1. С. 42 – 47.
96. Попель Г.А. Диагностика и хирургическое лечение ангиодисплазий наружной локализации. *Новости хирургии*. 2014. №5, т.22. С. 601 – 610.
97. Почему «детская и врожденная гемангиомы» не являются сосудистой опухолью? / А.Г. Надточий и др. *Стоматология*. Специальный выпуск. 2012. С. 11 – 16.
98. Размышления о биологической сущности инфантильных гемангиом / А.Г. Надточий и др. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011. - №6. С. 72 – 82.
99. Рибальченко В.Ф., Рибальченко І.Г., Демиденко Ю.Г. Еволюція хірургічної та лікувальної тактики при великих гемангіомах у дітей. *Український журнал хірургії*. 2017. №4. С. 71 – 74.
100. Рибальченко В.Ф., Рибальченко І.Г., Демиденко Ю.Г. Лікування внутрішньо шкірних та поверхневих гемангіом у дітей. *Здоровье ребенка*. 2017. №8, т. 12. С. 939 – 942.
101. Роджерс Д., Адамс Дж. Математические основы машинной графики. – Москва: Мир, 2001. 604 с.
102. Роль дуплексной флоуметрии в оценке состояния тканей нижней конечности у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / Н.Ю. Литвинова и др. *Серце і судини*. 2014. №3. С. 83 - 88.
103. Роль лазерной термотерапии и параметров локальной гемодинамики в дифференцированном лечении младенческих гемангиом головы и шеи / А.Г. Денис и др. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 1. С. 75 – 78.

104. Руденко Є.О. Гемангіома дихальних шляхів у дітей. Сучасні підходи до діагностики та лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. №4, т. 4. С. 37 – 42.
105. Саулен Н.С., Есембекова А.А. Применение склерозирующей терапии при врожденных гемангиом у детей. *Вестник хирургии Казахстана*. 2017. №3. С. 48 – 51.
106. Светицкий П.В., Ульянова Ю.В., Нистратова О.В. Роль морфологической верификации при определении объема операции. Клинический случай нетипичной гемангиомы околоносовых пазух. *Опухоли и головы шеи*. 2017. №4, т. 7. С.63 – 66.
107. Сенаторова А.С. Инновационные технологии в лечении гемангиом у детей / А.С. Сенаторова и др. *Дитячий лікар*. 2013. №3. С. 5 – 9.
108. Современные методы лечения инфантильных гемангиом у детей / Т.В. Москалёва и др. *Здоровье ребенка*. 2016. №2. С. 158 – 161.
109. Современный подход и успешный опыт консервативного лечения пациентов с инфантильными гемангиомами с помощью неселективного бета-адреноблокатора пропранолола. Н.П. Котлукова и др. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019. №27. С. 594 – 597.
110. Тактика лечения гемангиом челюстно-лицевой области у детей. Применение пропранолола в качестве первой линии терапии гемангиом сложной локализации / Н.А. Тетруева и др. *Хірургія дитячого віку*. 2013. №4. С. 24 – 31.
111. Толстанов О.К. Електрозварювання живих м'яких тканин у дитячій хірургії: досвід та перспективи розвитку / О.К. Толстанов та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2018. №1. – С. 28 – 36.
112. Трапезникова Т.В., Писклакова Т.П. Инфантильные гемангиомы: характеристика клинических проявлений и предрасполагающих факторов возникновения сосудистых опухолей. *Современные проблемы науки и*

образования. 2015. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21362>

113. Трапезникова Т.В., Пискалова Т.П. Эритермометрия и ультразвуковое исследование гемангиом у детей и результаты лазеротерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. №6. С.13 – 17.

114. Трапезникова Т.В., Хлебникова А.Н., Пискалова Т.П. Инфантильные гемангиомы: абсолютные показания к лечению методом Nd:YAP Q-Sw/KTP 1079/540 нм. *Клиническая и экспериментальная медицина*. 2017. №3, т. 17. С. 52 – 60.

115. Тяжка О.В. Педіатрія. Вінниця: Нова Книга, 2008. 1096 с.

116. Харьков Л.В., Яковенко Л.Н., Киселева Н.В. Хирургическое лечение сосудистых новообразований в челюстно-лицевой области у детей. *Современная стоматология*. 2014. №2. С. 85 – 88.

117. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г. Усовершенствованный способ определения площади повреждения кожи. *Актуальные вопросы хирургии*. Челябинск. 2014. № 10. С. 321 – 322.

118. Царёв А.А. Изменения ГМЦ русла мышц задних конечностей крыс при повреждении бедренного и седалищного нервов. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. №1, т. 2 (99). С. 246 – 250.

119. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Притыкина Т.В. Биохимические и иммунологические особенности соединительной ткани при варикозной болезни вен нижней половины туловища. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2006. № 4. Сер. 11. С. 88 – 94.

120. Чернухин Н.А. Математические и программные средства обработки рентгенографических медицинских изображений : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: 05.13.11. Ростов-на-Дону, 2014. 23 с.

121. Чорна В.І., О.Л. Лянна. Лізосомні цистеїнові протеази: молекулярна структура і функції. Харків : Екограф, 2013. 296 с.

122. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах / И.Н. Захарова и др. *Медицинский совет*. 2016. №16. С. 32 – 37.
123. Шарафанович Е.М., Конопля Н.Е., Аверин В.И. Современные возможности медикаментозного лечения сосудистых образований у детей. *Новости хирургии*. 2019. №1, т. 27. С. 81 – 90.
124. Шейко Е.А. Гемангиомы у детей раннего возраста. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. №4. С. 222 – 228.
125. Шептий О.В., Круглова Л.С. Младенческая гемангиома: классификация, клиническая картина и методы коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. №3. С. 178 – 183.
126. Шеррис В.А., Ларраби У.Ф. Реконструктивная пластическая хирургия лица: дифференцированный подход с учетом особенностей эстетических субъединиц. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. 320 с.
127. Элибеков В.Г., Полищук А.А. Интересный клинический случай гемангиомы лица. *Хирургическая стоматология*. 2012. №3. С. 14 – 17.
128. A case series of intraosseous hemangioma of the jaws: various presentations of a rare entity / S.R. Chandra et al. *J. Clin. Exp. Dent*. 2017. №9. P. 1366 – 1370.
129. A comparison of propranolol with steroid in the treatment of hemangioma in children in terms of regression in size / B.U. Rahman et al. *ISRA Medical Journal*. 2018. Vol. 10, № 1. P. 8 – 11.
130. A novel animal model for hemangiomas: inhibition of hemangioma development by the angiogenesis inhibitor TNP-470 / S. Liekens et al. *Cancer research*. 1999. №5. P. 2376 – 2383.
131. A novel mouse model of cerebral cavernous malformations based on the two-hit mutation hypothesis recapitulates the human disease / D. A. McDonald et al. *Human Molecular Genetics* 2011. Vol. 20. P. 211-222.
132. Abdalla M. Recent advances in pathophysiology and management of subglottic hemangioma. *Adv. Treat. ENT Disord*. 2018. № 2. P. 6 – 7.

133. Ali A. Nye effect of oral propranolol versus oral corticosteroids in management of pediatric haemangiomas / A. Ali et al. *JNMCH*. 2018. Vol. 7, № 1. P. 16 – 24.
134. Alternate-day steroid therapy in an infant with a large orbital cavernous hemangioma / W. Al-Ghamdi et al. *Curr. Pediatr. Res.* 2019. № 23 (1). P. 34 – 37.
135. Analysis of factors affecting the therapeutic effect of propranolol for infantile hemangioma of the head and neck / J.Y. Dong et al. *Scientific Reports*. 2017. №7. P. 1 – 5.
136. Andersen I.G., Rechnitzer C., Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma. *Dan. Med. J.* 2014. Vol. 61(2). P. 1 - 5.
137. Anger J., Oliveira E.M., Gabel J. Effectiveness of fixed doses of propranolol in the treatment of hemangiomas regardless of child's weight gain: a case report. *Rev. Paul. Pediatr.* 2019. Vol.14, № 3. P. 1 – 4.
138. Bashir U., Shah S., Jeph S. Magnetic resonance (MR) imaging of vascular malformations. *Pol. J. Radiol.* 2017. Vol. 82. P. 731 – 741.
139. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review / X.Q Xu, et al. *World J Pediatr*. 2013. Vol. 9(3). P. 221-229.
140. Benzar I. A diagnostic program of vascular tumor and vascular malformations in children according to modern classification. *Acta Medica* 2017; Vol.60, №1. P. 19–26.
141. Berger R. Nursing implications for the management of lymphatic malformation in children. *Journal of pediatric oncology nursing*. 2016. Vol. 34, №2. P.1 – 7.
142. Białaczewski L., Maciaszczyk K., Supel M. Venous malformation of epiglottis and arterio-venous malformation of palate treated by sclerotherapy – case reports. *Polski przeclad otoryngologiczny*. 2016. Vol.5, №4. P. 29 – 35.

143. Blanke K., Dähnert I., Salameh A. Role of connexins in infantile hemangiomas. *Frontiers in Pharmacology*. 2013. Vol. 4. P. 1-9.
144. Boscolo E., Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis*. 2009. Vol. 12, № 2. P. 197-207.
145. Boukerrouche A. Therapeutic options of giant liver hemangioma. *Journal of liver research, disorders & therapy*. 2018. Vol. 4, №1. P. 32 – 34.
146. Boye E., Boye E. Signaling mechanisms in infantile hemangioma. *NIH Public Access*. 2009. Vol. 16. P. 202 - 208.
147. Brás S., Mendes-Bastos P., Amaro C. Rapidly involuting congenital hemangioma. *An. Bras. Dermatol.* 2017. №6. P. 861 – 863.
148. Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 28, №4. P. 477 – 493.
149. Cappillary and cavernous hemangiomas of the maxilla: case report of two patients and a review of the literature / P.A. Lone et al. *Annals of clinical case reports*. 2017. Vol.2. P. 1 – 5.
150. Cavernous hemangioma in unusual location: pterygopalatine fossa / B. Sahin et al. *Bra. J. Otorhinolaryngol.* 2019. Vol.85, №1. P. 121 – 124.
151. Ccm1 Regulates Microvascular Morphogenesis during Angiogenesis / H. Liu et al. *Journal of Vascular Research*. 2011. Vol. 48. P. 130 - 140.
152. Chabib F-Z., Imane B., Ajana F-Z. Antral hemangioma: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *ARC Journal of Hepatology and Gastroenterology*. 2018. V.3, №1. P. 1 – 3.
153. Chang L.C. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. P. 360 – 367.
154. Characterizing the relationship between fMRI derived measures and clinical outcomes in vascular lesion patients / T. A. Gallagher, et al. *NIH Public Access*. 2013. Vol. 34. P. 1 - 18.
155. Chen M.T., Yeong E.K., Horng S.Y. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr. Surg.* 2009. Vol. 44. P. 688 - 694.

156. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas / D.P. Krowchuk et al. *Pediatrics*. 2019. Vol. 143, №1. P. 1 – 28.
157. Consensus document of the International Union of angiology (IUA) current concepts on the management of arterio-venous malformations / B.B. Lee et al. *International Angiology*. 2013. Vol.32, №1. P. 9 – 36.
158. Craiglow B.G., Antaya R.J. Management of infantile hemangiomas. *Pediatr. Drugs*. 2013. Vol. 15. P. 133 – 138.
159. Danielle H., Dor L., Avraham L. Ambiguity of Propranolol side effects in 100 patients treated for infantile hemangioma. *Archives of medicine*. 2018. Vol. 10, №1:4. P. 1 – 6.
160. Diagnosis and management of infantile hemangioma / H.D. Darrow et al. *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, №4. P. 1060 – 1104.
161. Dickinson P., Christou E. A prospective study of infantile hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr. Dermatol*. 2011. Vol. 28, №6. P. 663 – 669.
162. Differentiating atypical hemangiomas and metastatic vertebral lesions: the role of T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI / K.A. Morales et al. *American Society of Neuroradiology*. 2018. № 6. P. 1 – 6.
163. Down regulation of u-pa by a nutrient mixture in hemangioma (eoma) cells by inducing caspase-dependent apoptosis / M.W. Roomi et al. *Exp. Oncol*. 2018. Vol.40, № 2. P. 90 – 94.
164. Ellul P., Schembri J. Vascular anomalies and inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016. P. 119.
165. Experimental model of the burn wound topical treatment / A. Čabaravdić et al. *Bosnian Journal of basic medical sciences III*. 2003. №4. C. 61 – 66.
166. Filha T.J., Olivera D.H., Moura I.S. Importance of GLUT1 in differential diagnosis of vascular anomalies. *Vasc. Bras*. 2015. №2. P. 168 – 176.
167. Fu Y., Yang Z.G., Y. Zhao L. Angiogenesis characteristics of infantile hemangioma and feasibility observation of transplantation model of

human hemangioma on mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21. P. 1276 – 1280.

168. Hemangioma hepatico infantil gigante: que opcoes terapeuticas? / C. Gonçalves et al. *Acta Med Port*. 2013. Vol. 26(6). P. 750-754.

169. Hemangioma of left buccal mucosa: a case report / V. Rathod, et al. *Arch. of Dent. and Med. Res*. 2016. №2. P. 61 – 65.

170. Heschl K. Multiple infantile hemangiomas in a preterm infant. *Swiss Society of Neonatology*. 2017. №11. P. 3 – 14.

171. Holcomb G.W., Murphy J.P. *Ashkraft's Pediatric Surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 1101 p.

172. Horev A., Zvulunov A. Propranolol therapy for infantile hemangioma and proposed protocol for initiation of therapy. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*. 2015. Vol. 2, № 1. P. 26.

173. Horii K.A., Drolet B.A. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol*. 2011. Vol. 28, №3. P. 245 – 253.

174. Horn D.B., Odiand R.M. Prognosis for facial scarring. In: Harahad M. (ed). *Surgical techniques for cutaneous revision*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2000. P. 25 – 37.

175. Imaging findings of vascular lesions in the head and neck / S. Güneşli et al. *Diagn. Interv. Radiol*. 2014. Vol. 20. P. 432 – 437.

176. Imoudu I. M., Yusuf M.O., Ahmad H. Infantile haemangioma in a 'Beard' distribution: a case report. *Asian Oncology Research Journal*. 2018. №1. P. 1 – 5.

177. Interitance patterns of infantile hemangioma / E. Gastrén, et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 138, №5. P. 1 – 8.

178. Interventions for infantile haemangiomas of the skin (Review) / M. Novoa et al. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018. №4. 127 p.

179. Janmohamed S.R. Infantile Haemangioma: Pathogenesis, Evaluation, and Therapy. Design, layout & printing by Optima Grafische Communicatie, Rotterdam, 2014. 201 p.
180. Ju E.J., Choi S-J., Oh S-Y. Complete involution of prenatally-diagnosed fetal scalp haemangioma. *Taiwanese Journal of Obstetrics & gynecology*. 2014. Vol. 53. P. 86 – 89.
181. Kalaskar D.M., Butler P.E., Ghall Sh. Textbook of plastic and reconstructive surgery. JSTOR, 2016. P. 313 – 329.
182. Kardes O., Tufan K. Treatment of cavernous sinus hemangiomas with gamma knife radiosurgery as a primary and sole therapy. *Turk Neurosurg*. 2019. № 9. P. 1 – 6.
183. Karkos P., Dova S., Fidanis T. Embolization and diode laser to a large arteriovenous malformation of the lip and buccal mucosa. *Am. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg*. 2018. Vol.1, №5. P. 1024 - 1026.
184. Kasabach-Merritt syndrome combinet with hypercalcemia: a case report / R. Zou et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017. Vol. 14. P. 6164 – 6168.
185. Laranjo S. The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma / S. Laranjo, et al. *Rev. Port. Cardiol*. 2014. Vol. 33, №5. P. 289 – 295.
186. Leung A.K.C., Leong K.F., Barankin B. A male infant born with an ulcerated vascular mass. *Paediatrics & Child Health*. 2019. Vol. 24, №1. P. 7–9, <https://doi.org/10.1093/pch/pxy071>.
187. Levy M.L. Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Global Advances in Health and Medicine*. 2012. Vol. 1. P. 14-16.
188. Mabeta P. Oncosuppressors and oncogenes: role in hemangioma genesis and potential for therapeutic targeting. *International journal of molecular targeting*. 2018. Vol. 19. P. 1192 – 1214.

189. Malan M., Jiango W., Quan S.J. Efficacy of Topical Propranolol gel in Infantile Hemangioma. *Academic Journal of Pediatrics & Neonatology*. 2018. Vol. 7, №3. P. 1 – 3.
190. Management of superficial infantile capillary hemangiomas with topical timolol maleate solution / S.A. Rizvi, et al. *Semin Ophthalmol*. 2015. Vol. 30, № 1. P. 62-65.
191. Mancini A.J. Hemangiomas and β -blockers: on the rebound. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137, № 4. P. 1 – 2.
192. Maxillary sinus hemangioma: usefulness of embolization according to classification / H. Hasegava et al. *Braz. J. Otorhinolayngol*. 2017. Vol. 83, №4. P. 490 – 493.
193. Menon P., Rao K. Infantile hemangiomas - role of propranolol. *Indian Pediatrics*. 2013. Vol. 50. P. 521.
194. Morris G.A., Stratchko L., Sabri M. Intestinal hemangioma presenting as recurrent hematochezia in a 6-week-old male. *J. of Ped. Surg, case reports*. 2015. Vol. 3. P. 280 - 285.
195. Muzaffer A., Nazim B. Cavernous hemangioma in inferior concha presented with hearing loss. *East J Med*. 2018. №4. P. 334 – 337.
196. New developments in the management of periocular capillary haemangioma in children / N. Ni et al. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2011. Vol.48. P. 269 – 275.
197. Ng S.Y., Ibrahim S.B.K. A case of PHACES syndrome with successful treatment of facial haemangioma with propranolol. *Med. J. Malaysia*. 2013. Vol. 68. P. 364-365.
198. Omisakin O.O., Kache S.A., Ajike S.O. Large capillary haemangioma: a case report and review of literature. *IOSR-JDMS*. 2018. Vol. 17, №3. P. 27 – 30.
199. Ooi K., Low S. Fractionated external-beam radiation therapy for incompletely resected intracranial extra-axial cavernous haemangioma: a case report. *Cureus*. 2018. №7. P. 1 – 8.

200. Oral Propranolol combined with topical timolol maleate for the treatment of compound infantile hemangioma in parotid region / X. Meng et al. *J. Hard. Tissue Biology*. 2018. Vol.27, №2. P. 165 – 168.
201. Oral propranolol therapy in 23 infants with infantile hemangioma / J. Kim et al. *Archives of Plastic Surgery*. 2018. Vol. 45. P. 517 – 524.
202. Osifo O.D., Evbuomwan I. Hemangiomas in Children: Challenges and Outcome of Surgical Management in Benin City, Nigeria. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 21. P. 350-356.
203. Pacifici G.M. Treatment of infantile hemangioma with propranolol. 2014. *Plast Reconstr Surg*. №1. P. 323 – 327.
204. Passas M.A., Teixeira M. Hemangioma da infância. *Nascer e Crescer*. 2016. №2. P. 83 – 89.
205. Prakash S., Naik V., Dhanavel J. Multiple low flow vascular malformation with phleboliths – a case report. *Journal of Young Pharmacists*. 2017. Vol. 9, №3. P. 446 – 450.
206. Propranolol enhanced adipogenesis instead of induction of apoptosis of hemangiomas stem cells / X. Ma et al. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014. №7. P. 3809 – 3817.
207. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell / L. Zhang et al. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. Vol. 7. P. 48-55.
208. Pulse steroid therapy in infantile facial hemangiomas: the early experience / P. Bhatia et al. *International surgery journal*. 2018. №5. P. 487 – 490.
209. Purwanthi A.P., Roosseno R.N. Resection of localized cheek infantile hemangioma in the proliferative phase: a case report. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2018. Vol.6, №10. P. 3464 – 3467.
210. Reactive capillary hemangiomas: a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210 / X. Chen et al. *Cancer. Biol. Med*. 2019. № 1. P. 173 – 181.

211. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas / K. L. Rialon et al. *J. Pediatr. Surg.* 2015. Vol. 50(5). P. 837-841.
212. Rohit A., Rohit A. A new concept in the treatment of oral venous malformation using sclerotherapy. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2017. Vol.4, №5. P. 1104 – 1107.
213. Safety assessment during initiation and maintenance of propranolol therapy for infantile hemangiomas / L. Babiak-Choroszczak et al. *Adv Clin Exp Med.* 2019. № 3. P. 381–390.
214. Saulen N.S., Esembekova A.A. Application of sclerosing therapy in congenital hemangiomas in children. *Bulletin of surgery in Kazakhstan.* 2017. № 3. P. 48–51.
215. Semkova K., Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013. Vol. 38, №2. P. 143-146.
216. Seruga T., Lucev J., Jevsek M. Treatment of tongue cavernous haemangioma with direct puncture and sclerotization with ethanol. *Radiol. Oncol.* 2015. Vol.49, №1. P. 75 – 79.
217. Serum concentrations of VEGF and bFGF in the course of propranolol therapy of infantile hemangioma in children – are we closer to understand the mechanism of action of propranolol on hemangiomas? / L. Babiak-Choroszczak et al. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. Vol.27, №5. P. 1 – 8.
218. Shahzad F., Gandopadhyay N., Zuberi J. Current management of hemangiomas. *J. Surg. Curr. Trend. Innov.* 2018. Vol. 2, №1. P. 1 – 6.
219. Shivanthan M.S., Wijesiriwardena B., Wijesiriwardena I.S. Baseline thrombocytopenia complicated by recurrent episodes of transient severe thrombocytopenia following infections in an adult woman with a non involuting congenital hemangioma - a case report. *BMC Hematology.* 2013. Vol. 13. P.1-5.

220. Smadja D.M., Mulliken J.B., Bischoff J. E-selectin mediates stem cell adhesion and dormation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma. *The American Journal of Pathology*. 2012. Vol. 181. P. 2239 - 2247.
221. Smitt J.H. Classificatie van vaatlaesies, de ISSVA-classificatie. *Nederlands tijdschrift voor dermatologie en venereologie*. 2016. Vol. 26, №5. P. 302 – 305.
222. Solgun H.A., Arslan A. First step monotherapy with lower dosage of propranolol at complicated infantile hemangioma. *Journal of Paediatrics and Neonatal Disorders*. 2018. Vol. 3, № 1. P. 1 – 4.
223. Soliman Y.S., Khachemoune A. Infantil hemangiomomas: our current understanding and treatment options. *Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 24, №9. C. 1 – 13.
224. Sorrell J., Chamlin S.L. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol*. 2013. Vol. 30, № 5. P. 592-594.
225. Spontaneous rupture of splenic hemangioma: a case report / P. Balineni et al. *Int. Surg. J*. 2019. №5. P. 1780 – 1782.
226. Spontaneous rupture of splenic cavernous hemangioma / E.H. Martínez et al. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996. Vol. 88, № 2. P. 160 – 161.
227. Sullivan T.J. Vascular anomalies of the orbit – a reappraisal. *Asia-Pac. J. Ophthalmol*. 2017. №5. P. 1 - 8.
228. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma / J.M. Stiles et al. *Plos one*. 2013. Vol. 8. P. 1-15.
229. The current approach to the diagnosis of vascular anomalies of the head and neck: a pictorial essay / S. Goel et al. *Imaging Science in Dentistry*. 2015. Vol. 45. P. 123 – 131.
230. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants / L. Yu et al. *Experimental and therapeutic medicine* 2013. Vol. 6. P. 388-390.

231. Ultrasonographic and imaging appearance of peripheral intraneural vascular anomalies: report of two cases and review of the literature / G.M. Rusu et al. *Med. Ultrason.* 2018. Vol. 20, №2. P. 237 – 246.
232. Urea immunoliposome inhibits human vascular endothelial cell proliferation for hemangioma treatment / Z. Wang et al. *World Journal of Surgical Oncology.* 2013. Vol. 11. P. 1-7.
233. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies / M. Wassef et al. *Pediatrics.* 2015. Vol. 136(1). P. 203-215.
234. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know / L. H. Lowe et al. *Semin Roentgenol.* 2012. P. 106 – 117.
235. Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis and management / T.A. Domp Martin et al. *NIH Public Access.* 2013. Vol. 34. P. 1-18.
236. Vishnevskiy V., Kalmykov V., Romanenko T. Approximation of experimental data by Bezier curves. *International Journal «Information Theories & Applications».* 2008. Vol.15. P. 235 – 239.
237. Wyrzykowski D., Chrzanowska B., Czauderna P. Congenital vascular anomalies in pre- and perinatal period of life – management and treatment options. *Archives of perinatal medicine.* 2011. №2. P. 85 – 92.
238. Xu Z. Pathological model of hemangioma – new thinking on hemangioma classification. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016. №4. C. 853.
239. Yang M., Cheng J.M. Targetoid hemosiderotic hemangioma (Hobnail Hemangioma): typical clinical and histological presentation. *Chin. Med. J.* 2013. Vol. 126. P. 3399.
240. Yssra S.S., Amor K. Infantile hemangiomas: our current understanding and treatment options. *Dermatology Online Journal.* 2018. № 24 (9). P. 1–13.
241. Zachariou Z. What is it: haemangioma or vascular malformation? *Acta Medica Medianae.* 2017. Vol.56, №2. P. 111 – 114.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фомін О. О. Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів / О. О. Фомін, Д. В. Коноплицький, Л. В. Фоміна // Хірургія дитячого віку. – 2011. – № 1 (30), Т. 7. – С. 50-51.
2. Дмитрієв Д. В. Нові підходи до вивчення площі поверхневих функціональних та анатомічних об'єктів в анестезіології та хірургії дитячого віку / Д. В. Дмитрієв, Д. В. Коноплицький, В. П. Янович // Клінічна хірургія. – 2015. - № 1. – С. 55-57.
3. Коноплицький Д. В. Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей / Д. В. Коноплицький // Молодий вчений. – 2015. – №2 (17), Частина 6. – С. 618-622.
4. Погорілий В. В. Власний досвід курації дітей із судинними пухлинами печінки / В. В. Погорілий, О. Г. Котенко, В. С. Коноплицький, Д. В. Дмитрієв, О. О. Калінчук, Д. В. Коноплицький // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 1 (81). – С.91-95.
5. Фомін О. О. Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей / О. О. Фомін, Д. В. Коноплицький, О. О. Калінчук // Хірургія дитячого віку. – 2017. – №1 (54). – С. 52-57.
6. Коноплицький Д. В. Мініінвазивне лікування гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Хірургія дитячого віку. – 2019. – №1 (62). – С. 11-17.
7. Konoplitskyi D. V. Minimally invasive treatment of hemangiomas at children by injection of triamcinolone and betametason. / D. V. Konoplitsky, O.

O. Fomin, K. D. Dmitriiev // East European Science Journal /. – 2019. – № 12 (52). – С. 7-16.

8. Рибальченко В. Ф. Еволюція лікувальної стратегії гемангіом у дітей та внесок вітчизняних науковців / В. Ф. Рибальченко, П. С. Русак, Д. В. Шевчук, І. Г. Рибальченко, Д. В. Коноплицький // Хірургія дитячого віку. – 2020. – №1 (66). – С. 64-71.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ

МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

9. Чорненький Д. О. Спосіб лікування гемангіом у дітей / Д. О. Чорненький, Д. В. Коноплицький, Н. Ю. Ткачук // Матеріали ІV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (5-6 квітня 2007 р.). – Вінниця. – 2007. – С. 197.

10. Коноплицький Д. В. Експериментальне обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука - 2009» (10-11 грудня 2009 р.). – Полтава. – 2009. – С.62-64. .

11. Коноплицький Д. В. Обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом в експерименті / Д. В. Коноплицький, Д. М. Лисун // Матеріали VII міжнародної студентської науково-практичної конференції «Перший крок в науку - 2010» (8-9 квітня 2010 р.). – Вінниця. – 2010. – С. 209.

12. Фомин А. А. Экспериментальное изучение действия триамценолона и бетаметазона на нервно-мышечный комплекс / А. А. Фомин, Д. В. Коноплицький // Матеріали конгресса Інноваційні технології в педіатрії і дитячій хірургії (19-21 грудня 2010 г.). Москва. – 2010. – С. 424.

13. Сафонюк Л. В. Ультрасонографія в діагностиці гемангіом наружної локалізації у дітей / Л. В. Сафонюк, А. А. Фомин, Д. В. Коноплицький А.

Г. Якименко, В.С. Коноплицький, Н. П. Довгаль // Матеріали науково-практично конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (23-27 травня 2011 р.). Судак. – 2011. – С. 134-135.

14. Коноплицький Д. В. Вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на периферійні нерви в експерименті / Д. В. Коноплицький // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (17-18 травня 2011 р.). – Вінниця. – 2011. – С. 77-78.

15. Коноплицький Д. В. Оптимізація методів лікування дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації / Д. В. Коноплицький // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (18-18 квітня 2012 р.). – Вінниця. – 2012. – С. 51.

16. Коноплицький Д. В. Лечение гемангиом внешней локализации у детей с помощью Пропранолола / Д. В. Коноплицький, А. А. Калинчук // Материалы VI научно-практической конференции по детской хирургии с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (23-24 мая 2013 г.). – Минск. – 2013. – С. 431-433.

17. Коноплицький Д. В. Місцеве лікування гемангіом поверхневої локалізації у дітей з використанням тріамценолону / Д. В. Коноплицький // Матеріали конференції «Ургентна педіатрична хірургія та урологія» (26 грудня 2014 р.). – Миколаїв. – 2014. – С. 95-97.

18. Дмитрієв Д. В. Опіод-індукована гіпералгезія під час післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей з гемангіомами / Д. В. Дмитрієв, Д. В. Коноплицький // Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції «Сучасні аспекти надання хірургічної допомоги дітям» (22 січня 2015 р.). – Житомир «Полісся». – 2015. – С. 182-183.

19. Konoplitskyi D. Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children / D. Konoplitskyi // Materiały z konferencji II Ukraińsko-Polskie Dni Chirurgii Dziecięcej (12-13 Październik 2018). – Lublin. – 2018 – С. 65.

20. Боднар Б. М. Сучасні технології в лікуванні кавернозних гемангіом у дітей / Б. М. Боднар, О. Б. Боднар, П. С. Русак, С. В. Рибальченко, Д. В. Коноплицький, Р. Ю. Рандюк // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 115-116.

21. Коноплицький Д. В. Значення дослідження білків гострої фази запалення в лікуванні гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 123-124.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

22. Патент на винахід № 112114, Україна, МПК А61В 10/00, А61В 5/103, А61В 5/107, G01В 11/00, G06Т 7/60. Спосіб визначення площі гіпералгезії післяопераційної рани у дітей / Дмитрієв Д. В., Коноплицький В. С., Янович В. П., Димчина Ю. А., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 201412085; заявл. 10.11.14 ; опубл. 25.07.16, Бюл. № 14.

23. Патент на корисну модель № 36021 Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб комбінованого лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200806253; заявл. 12.05.08; опубл. 10.10.08, Бюл. № 19.

24. Патент на корисну модель № 32655 Україна, МПК А61К 31/60, А61В 17/00. Спосіб тензіогормоносклерозивного лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 200800292; заявл. 08.01.08; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.

25. Патент на корисну модель № 32654, Україна, МПК А61К 31/00, А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування гемангіом у дітей / Фомін О. О., Гераськін О. В., Коноплицький В. С., Фоміна Л. В., Коноплицький Д. В. (Україна), заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 200800291; заявл. 08.01.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.

26. Патент на корисну модель № 20742, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики рецидивів гемангіом у дітей / Коноплицький В. С., Довгань І. П., Фомін О. О., Фоміна Л. В., Якименко О. Г., Півторак В. І., Коноплицький Д. В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 200608041; заявл. 17.07.06; опубл. 15.02.07, Бюл. № 2.

Апробація результатів дисертації:

1. Чорненький Д. О. Спосіб лікування гемангіом у дітей / Д. О. Чорненький, Д. В. Коноплицький, Н. Ю. Ткачук // Матеріали ІV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (5-6 квітня 2007 р.). – Вінниця. – 2007. – С. 197. – публікація та усна доповідь.

2. Коноплицький Д. В. Експериментальне обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука - 2009» (10-11 грудня 2009 р.). – Полтава. – 2009. – С.62-64. – публікація та стендова доповідь.

3. Коноплицький Д. В. Обґрунтування методу тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом в експерименті / Д. В. Коноплицький, Д. М. Лисун // Матеріали VII міжнародної студентської науково-практичної конференції «Перший крок в науку - 2010» (8-9 квітня 2010 р.). – Вінниця. – 2010. – С. 209. – публікація та усна доповідь.

4. Фомин А. А. Экспериментальное изучение действия триамценолона и бетаметазона на нервно-мышечный комплекс / А. А. Фомин, Д. В. Коноплицкий // Материалы конгресса Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии (19-21 декабря 2010 г.). Москва. – 2010. – С. 424. – публікація.
5. Сафонюк Л. В. Ультрасонография в диагностике гемангиом наружной локализации у детей / Л. В. Сафонюк, А. А. Фомин, Д. В. Коноплицкий А. Г. Якименко, В.С. Коноплицкий, Н. П. Довгаль // Матеріали науково-практично конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (23-27 травня 2011 р.). Судак. – 2011. – С. 134-135. – публікація та стендова доповідь.
6. Коноплицкий Д. В. Вивчення впливу триамценолону та бетаметазону на периферійні нерви в експерименті / Д. В. Коноплицкий // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (17-18 травня 2011 р.). – Вінниця. – 2011. – С. 77-78. – публікація та усна доповідь.
7. Коноплицкий Д. В. Оптимізація методів лікування дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації / Д. В. Коноплицкий // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (18-18 квітня 2012 р.). – Вінниця. – 2012. – С. 51. – публікація та усна доповідь.
8. Коноплицкий Д. В. Лечение гемангиом внешней локализации у детей с помощью Пропранолола / Д. В. Коноплицкий, А. А. Калинчук // Материалы VI научно-практической конференции по детской хирургии с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (23-24 мая 2013 г.). – Минск. – 2013. – С. 431-433. – публікація.
9. Коноплицкий Д. В. Місцеве лікування гемангіом поверхневої локалізації у дітей з використанням триамценолону / Д. В. Коноплицкий // Матеріали конференції «Ургентна педіатрична хірургія та урологія» (26 грудня 2014 р.). – Миколаїв. – 2014. – С. 95-97. – публікація та стендова доповідь.

10. Дмитрієв Д. В. Опіод-індукована гіпералгезія під час післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей з гемангіомами / Д. В. Дмитрієв, Д. В. Коноплицький // Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції «Сучасні аспекти надання хірургічної допомоги дітям» (22 січня 2015 р.). – Житомир «Полісся». – 2015. – С. 182-183. – публікація та стендова доповідь.

11. Konoplitskyi D. Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children / D. Konoplitskyi // Materiały z konferencji II Ukraińsko-Polskie Dni Chirurgii Dziecięcej (12-13 Październik 2018). – Lublin. – 2018 – С. 65. – публікація та усна доповідь.

12. Боднар Б. М. Сучасні технології в лікуванні кавернозних гемангіом у дітей / Б. М. Боднар, О. Б. Боднар, П. С. Русак, С. В. Рибальченко, Д. В. Коноплицький, Р. Ю. Рандюк // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 115-116. – публікація.

19. Коноплицький Д. В. Значення дослідження білків гострої фази запалення в лікуванні гемангіом у дітей / Д. В. Коноплицький // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (18-19 жовтня 2019 р.). – Київ. – 2019. – С. 123-124. – публікація.

Додаток Б
Акти впровадженнь
Б1


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 (навчальної) роботи
 Вінницького національного медичного
 Університету ім. М.І Пирогова
 д.мед.н., професор Гумінський Ю.Й.
 „15” _____ 2 _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Сучасні підходи до діагностики та лікування дітей з гемангіомами»

Автор: Коноплицький Денис Вікторович, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Пропозиція для впровадження: малоінвазивне лікування гемангіом шляхом інтратуморального введення тріамценолону та бетаметазону дозволяє досягти задовільних косметичних та функціональних результатів у 95,73%, що дозволяє розглядати його в якості альтернативи хірургічного висічення пухлини, при якому виникають технічні труднощі через важкість видалення дифузних та неінкапсульованих новоутворень без ризику пошкодження оточуючих тканин і виникнення кровотеч.

У групу дітей для проведення пропранолотерапії було долучено 129 дітей, у яких в 65,4% локалізація пухлин була на естетично важливих ділянках голови, шиї, критичних зонах та при розташуванні гемангіом на вісцеральних органах. Найбільша кількість, 96 (74,42%) обстежених пацієнтів припадала на вік від 1 до 5 місяців, пухлини яких відносились до інфантильних гемангіом.

Лікування пропранололом складалось з двох фаз: стаціонарної та амбулаторної. Програма лікування пропранололом відбувалась із суворим дотриманням розробленого протоколу обстеження пацієнтів. В групі дослідження тривалість лікування складала від 5 до 8 місяців (в середньому 6,5±0,5 місяців). Клінічно значимих побічних ефектів при застосуванні пропранололу не зафіксовано.

В групі дітей, які отримували терапію пропранололом, було 10 пацієнтів із вісцеральною локалізацією судинних пухлин, в тому числі 5 хворих з множинними гемангіомами печінки. Вік пацієнтів складав від 7,5 місяців до 3-х років. На тлі терапії β – адреноблокаторами в усіх клінічних ситуаціях було досягнуто гарного лікувального ефекту.

Застосування пропранолотерапії, яка була започаткована в клініці з 2012 р., в лікуванні дітей з гемангіомами дозволило щонайменше на 15,02% зменшити кількість оперативних втручань.

Актуальність досліджень: застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ГА, який базувався на класифікаційних ознаках судинних пухлин, дозволило у 586 (97,34%) пацієнтів досягти добрих та задовільних онкологічних, функціональних і косметичних результатів лікування.

Загалом, невеликий відсоток інволюції ГА, відносна рідкість сприятливого перебігу патології дозволяють зробити висновок про доцільність раннього початку лікування.

З метою запобігання психологічних розладів, а також проблем із зовнішністю, лікарі рекомендують раннє позбавлення від ГА у дітей.

Високий відсоток розповсюдженості ГА у дітей, відсутність єдиного універсального методу лікування, що пов'язано з різноманітністю їх клінічних форм зумовлює актуальність будь яких досліджень з цієї проблеми, яка лишається актуальною в залежності від клініко-морфологічної форми пухлини та обраної тактики лікування, вибір якої досить утруднений: з одного боку, швидким її прогресуючим ростом, а з іншого боку, існуючими даними про певну вірогідність спонтанної регресії в процесі росту дитини.

Визначення лікувальної тактики у дітей з гемангіомами зовнішньої локалізації повинно проводитись в кожному випадку індивідуально, виключаючи безпідставне очікування можливого регресу пухлини.

Вибір методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей повинно базуватись на класифікаційному алгоритмі пухлини в залежності від її клініко-морфологічних ознак.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children / D. Konoplitsky // Standardy Medyczne / Problemy Chirurgii Dziecięcej. – 2018. – № 1, V. 8. – С. 65.

Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей / О. О. Фомін, Д. В. Коноплицький, О. О. Калінчук // Хірургія дитячого віку. – 2017. – №1 (54). – С.52-57.

Ким і коли введено: кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Протокол засідання кафедри № 9 від 14.02 2019 р.

Завідувачка кафедри педіатрії №2
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Дудник В.М.

Б2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства «Міська
дитяча клінічна лікарня» Чернівецької
міської Ради

к. мед. н., доцент Сторожук С.М. _____

(підпис)

« 20 » 8 2019 р.

(печатка)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу хірургічного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської Ради (база стажування лікарів інтернів з дитячої хірургії) матеріалів публікацій: «Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей» // Хірургія дитячого віку. – 2017. – №1 (54). – С.52-57 (автори Фомін О.О., Коноплицький Д.В., Калінчук О.О.); «Minimallyinvasivetreatmentofhemangiomasatchildrenbyinjectionoftriamcinoloneandbetametason» // EastEuropeansciencejournal /. – 2019. – № 1, 12(52). – С. 7-16 (автори Коноплицький Д.В., Фомін О.О., Дмитриев К.Д.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії – завідувача хірургічним відділенням Хома Миколи Васильовича

Членів комісії – дитячого хірурга, к. мед. н. Унгурян Андрія Михайловича;
- дитячого хірурга, к. мед. н. Іринчин Андрія Васильовича.

посвідчуємо, що матеріали публікацій: «Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей» // Хірургія дитячого віку. – 2017. – №1 (54). – С.52-57 (автори Фомін О.О., Коноплицький Д.В., Калінчук О.О.); «Minimallyinvasivetreatmentofhemangiomasatchildrenbyinjectionoftriamcinoloneandbetametason» // EastEuropeansciencejournal /. – 2019. – № 1, 12(52). – С. 7-16 (автори Коноплицький Д.В., Фомін О.О., Дмитриев К.Д.) використовуються під час проведення клініко-діагностичних заходів при визначенні методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей з метою об'єктивізації показів та підвищення результатів лікування.

Завідувач відділенням _____
Лікарі дитячі хірурги _____



Хома М.В.
Унгурян А.М.
Іринчин А.В.

БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради»

к. мед. н., доцент Меравська О.А.

«_____» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу відділень онкогематології: операційна з ендоскопічної хірургії та хірургічного відділення №2 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» матеріалів публікацій: «Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей // Молодий вчений. - 2015. - №2 (17). – С.618-622 (автор Коноплицький Д.В.); Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children // Standardy Medyczne / Problemy Chirurgii Dziecięcej. – 2018. – № 1, V. 8. – С. 65 (автор Коноплицький Д.В.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії - завідувача онкогематологічного відділення: операційна з ендоскопічної хірургії Калінчука Олександра Олександровича

Членів комісії: – завідувача хірургічного відділення №2 Гончарука Віктора Борисовича;

- лікаря дитячого хірурга Блажко Сергія Сергійовича.

посвідчуємо, що матеріали публікацій: «Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей // Молодий вчений. - 2015. - №2 (17). – С.618-622 (автор Коноплицький Д.В.); Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children // Standardy Medyczne / Problemy Chirurgii Dziecięcej. – 2018. – № 1, V. 8. – С. 65 (автор Коноплицький Д.В.) впроваджуються у використання під час проведення мініінвазивного лікування гемангіом різної локалізації у дітей з метою підвищення якості лікування та профілактики їх можливих ускладнень та рецидивів.

Завідувач відділення онкогематології _____

Завідувач хірургічного відділення №2 _____

Лікар дитячий хірург _____

О.О. Калінчук

В.Б. Гончарук

С.С. Блажко

Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

професор

Наконечний А.Й.

10 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Сучасні підходи до діагностики та лікування дітей з гемангіомами».

1. Автор: Коноплицький Денис Вікторович, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

2. Пропозиції до впровадження: Гемангіоми у дітей, які відносяться до судинних новоутворень, складають найбільш поширену групу доброякісних пухлин в дитячому віці. На сьогоднішній день запропоновано багато методів лікування гемангіом, що в свою чергу свідчить про відсутність єдиного, загально визнаного підходу, який би відповідав всім вимогам реконструктивної та естетичної хірургії. Залишаються невирішеними питання етіології та патогенезу гемангіом. Недостатньо розроблені класифікаційні ознаки цих пухлин з урахуванням не тільки гістологічної будови і клінічної характеристики, а й таких важливих чинників, як розміри, кількість, розповсюдження та локалізація судинних новоутворень. Продовжується обговорення термінів та показів до початку лікування та дотримання очікувальної тактики в сподіванні на спонтанну інволюцію гемангіом. Залишаються дискусійними питання мініінвазивного лікування судинних новоутворень у новонароджених, особливо при локалізації останніх в критичних ділянках та при швидкому рості гемангіом, гемангіоматозі.

3. Актуальність дослідження: Актуальність проблеми діагностики та лікування судинних пухлин у дітей різного віку підкреслюється відсутністю адаптованого діагностичного алгоритму та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування. Особливо це стосується великих кавернозних та комбінованих гемангіом складної анатомічної локалізації, які практично не піддаються спонтанній регресії, а навпаки мають схильність до бурного росту.

4. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

5. Джерела інформації:

Konoplitskyi D. Mini-invasive treatment of hemangiomas complications at children / D.Konoplitsky // Standardy Medyczne / Problemy Chirurgii Dziecięcej. – 2018. – № 1, V. 8. – С. 65.

Konoplitskyi D. Minimally invasive treatment of hemangiomas at children by injection of triamcinolone and betametason. / D. Konoplitsky, O.O. Fomin, K.D. Dmitriiev // East European science journal /. – 2019. – № 1, 12(52). – С. 7-16.

6. Ким і коли впроваджено: кафедра дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Початок впровадження: травень 2019 р.

Протокол засідання кафедри №3 від 2 жовтня 2019 року.

7. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та лекційний курс.

8. Соціально-економічний ефект: покращення підготовки молодих спеціалістів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри дитячої хірургії,
к. мед. н., доцент

А.С. Кузик

Б5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар комунального підприємства
 «Хмельницька міська дитяча лікарня»
 Хмельницької міської Ради»
 Зимак-Вакунтя І.О.

«16» X 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу хірургічного відділення комунального підприємства «Хмельницька міська дитяча лікарня Хмельницької міської Ради» (база стажування лікарів інтернів дитячих хірургів) матеріалів публікацій: «Лечение гемангиом внешней локализации у детей с помощью Пропранолола» // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – С.431-433. (автори Коноплицкий Д.В., Калининчук А.А.); «Миниинвазивное лечение гемангиом у детей» // Хирургия детского века. – 2019. – №1 (62). – С.11-17 (автор Коноплицкий Д.В.)
 Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови комісії – завідувача хірургічного відділення, к. мед. н. Погребняк Ігора Олександровича

Членів комісії – лікаря дитячого хірурга, к. мед. н. Богача Юрія Григорійовича
 - лікаря дитячого хірурга Гуменюка Андрія Івановича

посвідчуємо, що матеріали публікацій: «Лечение гемангиом внешней локализации у детей с помощью Пропранолола» // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – С.431-433. (автори Коноплицкий Д.В., Калининчук А.А.); «Миниинвазивное лечение гемангиом у детей» // Хирургия детского века. – 2019. – №1 (62). – С.11-17 (автор Коноплицкий Д.В.) використовуються під час проведення діагностики та лікування гемангіом у дітей різного віку з метою вибору об'єктивної методики мініінвазивного методу.

Завідувач відділення _____ Погребняк І.О.
 Лікар дитячий хірург _____ Богач Ю.Г.
 Лікар дитячий хірург _____ Гуменюк А.І.

Б6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Житомирська
 обласна дитяча клінічна лікарня»
 Юрій ДОВГОПОЛІЙ
 20 19

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

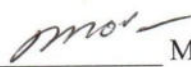
У практичну роботу відділень функціональної діагностики та анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради (база стажування лікарів інтернів з дитячої хірургії) матеріалів публікацій: «Нові підходи до вивчення площі поверхневих функціональних та анатомічних об'єктів в анестезіології та хірургії дитячого віку» // Клінічна хірургія. – 2015. - № 1. – С.55-57 (автори Дмитрієв Д.В., Коноплицький Д.В., Янович В.П.); «Ультрасонографія в діагностике гемангиом наружної локализации у детей» // Матеріали науково-практично конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (м. Судак, Україна). – 2011. – С.134-135 (автори Сафанюк Л.В., Фомин А.А., Коноплицький Д.В. и др.).

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови – медичного директора (з хірургічної роботи) Бобра Миколи Дмитровича.

Членів комісії: завідувачі відділенням функціональної та ультразвукової діагностики Семенець Жанни Миколаївни; лікаря УЗД Міцкевич Ольги Олександрівни
 посвідчуємо, що матеріали публікацій: «Нові підходи до вивчення площі поверхневих функціональних та анатомічних об'єктів в анестезіології та хірургії дитячого віку» // Клінічна хірургія. – 2015. - № 1. – С.55-57 (автори Дмитрієв Д.В., Коноплицький Д.В., Янович В.П.); «Ультрасонографія в діагностике гемангиом наружної локализации у детей» // Матеріали науково-практично конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (м. Судак, Україна). – 2011. – С.134-135 (автори Сафанюк Л.В., Фомин А.А., Коноплицький Д.В. та ін.) використовуються під час лікувально-діагностичних заходів у дітей з гемангіомами зовнішньої та внутрішньої локалізації з метою підвищення своєчасності точності та якості лікування гемангіом.

Медичний директор (з хірургічної роботи)



Микола БОБЕР

Завідувач відділення функціональної та ультразвукової діагностики



Жанна СЕМЕНЕЦЬ

Лікар відділення функціональної та ультразвукової діагностики



Ольга МІЦКЕВИЧ

Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницьке обласне патанатомічне
бюро Вінницької обласної Ради»

Холод Л.П.


 _____ (підпис)
 «20» 05 2020 р.
 _____ (печатка)

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

у практичну роботу головного відділення загальної патології з гістологічними дослідженнями Вінницького обласного патанатомічного бюро матеріалів публікацій: «Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів» // Хірургія дитячого віку. – 2011. - № 1 (30), Т.7. – С. 50-51 (автори Фомін О.О., Коноплицький Д.В., Фоміна Л.В.); «Вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на периферійні нерви в експерименті» // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, Україна). – 2011. – С.77-78 (автор Коноплицький Д.В.).

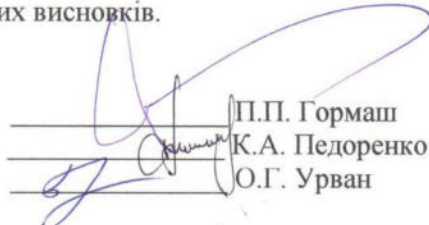
Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голови – завідувача головним відділенням загальної патології з гістологічними дослідженнями Гормаша Павла Петровича

Членів комісії – лікаря патанатома Педоренко Катерини Анатоліївни
- лікаря патанатома Урван Олени Георгіївни

посвідчуємо, що матеріали, викладені у публікаціях: «Експериментальне вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на морфологію периферійних нервів» // Хірургія дитячого віку. – 2011. - № 1 (30), Т.7. – С. 50-51 (автори Фомін О.О., Коноплицький Д.В., Фоміна Л.В.); «Вивчення впливу тріамценолону та бетаметазону на периферійні нерви в експерименті» // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (м. Вінниця, Україна). – 2011. – С.77-78 (автор Коноплицький Д.В.) використовуються під час проведення гістологічних досліджень судинних пухлин у дітей з метою підвищення точності та об'єктивності морфологічних висновків.

Завідувач відділенням
Лікарі


 _____ П.П. Гормаш
 _____ К.А. Педоренко
 _____ О.Г. Урван