АНОТАЦІЯ

*Вівчарук В. П.* «Оптимізація лікувальної тактики при гемангіомах у дітей на основі прогнозування клінічного перебігу». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, 2022. Захист відбудеться у Харківському національному медичному університеті.

Дисертаційне дослідження присвячене розробці методів покращення косметичних і функціональних результатів лікування зовнішніх гемангіом у дітей шляхом індивідуалізації вибору консервативних та хірургічних методів лікування на основі прогнозування його результату.

 Інфальнивні гемангіоми (ІГ) є найбільш поширеними доброякісними пухлинами дитячого віку з широким спектром морфологічної та клінічної гетерогенності. Зазначене обумовлює їхній індивідуальний клінічний перебіг і потребує обґрунтованого підходу у лікуванні і розробки його дієвих методів, які базуються на сучасних наукових засадах.

Визначено науковий підхід до вирішення питання щодо покращення результатів лікування гемангіом у дітей на основі вдосконалення системи оцінки клінічного перебігу гемангіом, проведення імунологічного дослідження, об’єктивного визначення результатів лікування та створення прогностичних моделей ефективності лікування гемангіом.

Проведено обстеження 100 дітей із зовнішніми гемангіомами, які одержували лікування у КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова у 2017 – 2019 роках (проспективна група), 15 практично здорових дітей, що знаходилися на обліку у КНП «Міська дитяча поліклініка № 14» Харківської міської ради у 2020 році (група контролю) та вивчено 147 карт стаціонарних хворих, яким проведено лікування з приводу гемангіом у КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова за період з 2010 року по 2012 рік (ретроспективна група).

Вивчено особливості морфологічних, клінічних, лабораторних і функціональних показників у хворих з гемангіомами з урахуванням віку, статі, терміну її появи та початку лікування. Запропоновано застосування анкети-опитувальника для батьків дітей з гемангіомою з метою покращення інформативності зібраних анамнестичних даних для об’єктивізації та можливості узагальнення результатів.

Доповнено уявлення щодо морфологічних, клінічних і лабораторних особливостей гемангіоми у дітей. Встановлено, що ризик виникнення фокальної гемангіоми у 6 разів (р < 0,05) вище, ніж інших типів. У дівчаток початок активного зростання всіх морфотипів гемангіом припадає на вік 2 – 4 тижні. У хлопчиків частота активного зростання гемангіом як з народження, так й у віці 2 – 4 тижні однакова. Підтверджено, що зі збільшенням віку дитини активність і важкість гемангіоми достовірно (р < 0,05) зменшується за всіх її типів, а також після проведення лікування в усіх вікових групах дітей, але за початку лікування гемангіоми у ранні терміни (до 2 місяців) косметичний ефект достовірно (р < 0,05) покращується.

Встановлено значення маркерів апоптозу сироваткової форми Fas та FasL у практично здорових дітей і дітей з гемангіомами різних морфологічних типів до проведення лікування та після проведення лікування. Визначено, що за всіх типів гемангіоми після лікування показник sFasL достовірно (р < 0,05) перевищує нормальні значення у 2 – 2,5 разу, що вказує на зміни, пов’язані з процесом апоптозу та може бути критерієм оцінки ефективності лікування.

Адаптовано систему оцінки клінічного перебігу гемангіом зовнішньої локалізації у дітей з використанням декількох шкал. Дана система дозволяє вичерпно оцінити різні клінічні параметри на різних етапах існування гемангіом та при проведенні лікування. Шкала важкості гемангіоми (ШВГ) та шкала активності гемангіоми (ШАГ) застосовуються для визначення тактики лікування. Шкала активності гемангіоми та візуальна аналогова шкала (ВАШ) – для оцінки клінічного перебігу. Візуальна аналогова шкала – для оцінювання результату лікування.

Розроблено хірургічну технологію лікування великих за обсягом гемангіом шляхом імплантації під пухлину силіконового експандера. Зазначена технологія дозволяє виконати часткову деваскуляризацію пухлини, забезпечити ефективну компресію і створити додатковий пластичний матеріал для подальших пластичних оперативних втручань, завдяки експандерній дермотензії.

Запропоновано використання високочастотної коагуляції та біологічної тканинної електрозварки під час оперативних втручань при гемангіомах (у тому числі циторедуктивних), завдяки чому скорочується тривалість операції, зменшується інтенсивність інтраопераційної кровотечі, що дозволяє чітко диференціювати уражені та незмінені тканини і знизити ймовірність рецидивного зростання гемангіоми.

Розроблено метод місцевого консервативного лікування з поєднанням внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів і поверхневого нанесення β-блокаторів на гемангіому з перманентною компресією, при гемангіомах невеликих розмірів (1 – 1,5 см), який дозволяє досягти клінічно позитивного результату у вигляді прискореної регресії гемангіоми.

Запропоновано застосування місцевого лікування з використанням поверхневого нанесення β-блокаторів на гемангіому і перманентної компресії, що дозволяє одержати гарні клінічні результати при лікуванні поверхневих, глибоких та змішаних гемангіом.

Доведено клінічну ефективність застосованих методів лікування. Після системної терапії β-адреноблокаторами одержано достовірне зменшення в 1,8 разу показника за ШАГ та підвищення показника за ВАШ в 1,6 разу, що вказує на досягнення косметичного ефекту. Після місцевого лікування β-адреноблокаторами (тимололу малеату 0,5 %) в сукупності з компресійним впливом достовірно знизилася активність гемангіоми у 2 рази і збільшився бал за ВАШ в 1,7 разу. Після місцевої монотерапії розчином β-адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) активність гемангіоми знизилася у 2,2 разу, покращився косметичний ефект в 1,8 разу. Після внутрішньопухлинного введення кортикостероїду (тріамцинолону ацетоніду) у поєднанні з місцевим застосуванням β-адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) і компресійним впливом активність гемангіоми знизилася у 2,2 разу та покращився косметичний ефект (показник за ВАШ збільшився у 2 рази). При початку лікування гемангіоми у віці до 2 місяців косметичний ефект достовірно підвищується у порівнянні з результатами лікування розпочатого у більш пізні терміни.

При проведенні порівняльного аналізу результатів лікування гемангіом серед груп пацієнтів встановлено, що середній бал за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів дослідної групи становив (81 ± 16) балів зі 100 балів, а при лікуванні пацієнтів ретроспективної групи, де переважно використовувалися хірургічні методи лікування, становив (62 ± 15) балів. Зазначене надало можливість обмежити показання до хірургічних методів і рекомендувати їх у лікуванні активно зростаючих гемангіом резистентних до консервативної терапії та резидуальних змін.

Визначено значущі показники для прогнозування ефективності лікування гемангіом, а саме: термін початку лікування, активність гемангіоми за ШАГ, наявність доклінічної фази, відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові, значення sFasL при первинному обстеженні, маса тіла дитини при народженні, морфологічний тип гемангіоми, глибина її розповсюдження.

Цінність розроблених моделей прогнозу полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, більшість яких визначається під час первинного обстеження дитини.

Розроблена система прийняття рішення лікарем щодо вибору методу лікування. Визначено, що середні значення помилок розроблених моделей прогнозу показників, які характеризують ефективність лікування з використанням різних методів, становлять для показника за ШАГ (0,03 – 9,1) %, для показника за ВАШ 1 – (2,2 – 9,4) %, для показника за ВАШ 2 – (0,98 – 5,0) %, тобто через 3 місяці від початку лікування та після закінчення лікування відповідно.

Використання розроблених моделей прогнозу ефективності консервативного лікування гемангіоми та програмного забезпечення, що їх реалізує, а також визначених інформативних показників дозволяє лікарю індивідуалізовано обрати оптимальний метод і термін лікування та прогнозувати результат лікування на етапі його вибору.

**Ключові слова:** гемангіома, діти, морфологічні типи, sFas/sFasL, консервативне лікування, хірургічне лікування, моделі прогнозу.

SUMMARY

Vivcharuk V. P. «Optimization of treatment tactics for hemangiomas in children based on predicting the clinical course». – Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 228 «Pediatrics», Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022. The defense will take place at Kharkiv National Medical University.

The thesis is devoted to the development of methods for improving the cosmetic and functional results of the treatment of superficial hemangiomas in children by individualizing the choice of conservative and surgical methods of treatment based on predicting its outcome.

 Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign tumors of childhood with a wide range of morphological and clinical heterogeneity. This determines their individual clinical course and requires a sound approach to the treatment and development of its effective methods based on modern scientific principles.

A scientific approach to solving the problem of improving the results of hemangioma treatment in children on the basis of improving the system for assessing the clinical course of hemangiomas, conducting an immunological study, objectively determining the treatment outcomes and creating prognostic models of the effectiveness of hemangioma treatment was determined.

An examination of 100 children with external hemangiomas, who received treatment at the Health Care Municipal Enterprise Regional Children Clinical Hospital No. 1 in Kharkiv in 2017 – 2019 (prospective group), 15 practically healthy children, who were registered in the Municipal Non-Commercial Enterprise «City Children's Polyclinic No. 14» of Kharkiv City Council, in 2020 (control group) was carried out, and 147 hospital records of inpatients who were treated for hemangiomas at the Health Care Municipal Enterprise Regional Children Clinical Hospital No. 1 in Kharkiv for the period from 2010 to 2012 (retrospective group) were studied.

The peculiarities of morphological, clinical, laboratory and functional parameters in patients with hemangiomas were studied, taking into account the age, sex, term of its occurrence and treatment onset. It was proposed to use a questionnaire for parents of children with hemangiomas in order to improve the informativeness of the collected anamnestic data for objectification and the possibility of summarizing the results.

The idea of ​​morphological, clinical and laboratory peculiarities of hemangiomas in children was supplemented. It was found that the risk of focal hemangioma is 6 times (p < 0.05) higher than that of other types. In girls, the onset of active growth of all morphotypes of hemangiomas occurs at the age of 2 – 4 weeks. In boys, the frequency of active growth of hemangiomas both from birth and at the age of 2 – 4 weeks is the same. It was confirmed that with an increase in child’s age the activity and severity of hemangioma significantly (p < 0.05) decreases for all its types, as well as after treatment in all age groups of children, but at the onset of hemangioma treatment in the early stages (up to 2 months) cosmetic effect significantly (p < 0.05) improves.

The values ​​of apoptosis markers of serum forms Fas and FasL in practically healthy children and children with hemangiomas of different morphological types before and after treatment were established. It was determined that for all types of hemangiomas after treatment the sFasL indocator significantly (p < 0.05) exceeds normal values ​​by 2 – 2.5 times, which indicates changes associated with the process of apoptosis and may be a criterion for assessing the effectiveness of treatment.

The system of assessment of the clinical course of hemangiomas of external localization in children using several scales was adapted. This system allows to comprehensively assess different clinical parameters at different stages of hemangioma existence and during treatment. Hemangioma severity scale (HSS) and hemangioma activity scale (HAS) are used to determine treatment tactics. Hemangioma activity scale and visual analogue scale (VAS) are used to assess the clinical course. Visual analogue scale is used for assessing the treatment outcome.

The surgical technology for treating large hemangiomas by implanting a silicone expander under the tumor was developed. This technology allows to perform partial devascularization of the tumor, provide effective compression and create additional plastic material due to expander dermotension, for further plastic surgeries.

The use of high-frequency coagulation and biological tissue electric welding during surgical interventions for hemangiomas (including cytoreductive ones) was proposed, due to which the duration of surgery is shortened, the intensity of intraoperative bleeding decreases, which makes it possible to clearly differentiate the affected and unchanged tissue and to reduce the likelihood of recurrence growth of hemangioma.

We developed a method of local conservative treatment with a combination of intratumoral administration of corticosteroids and surface application of β-blockers on hemangioma with permanent compression, with hemangiomas of small size (1 – 1.5 cm), which allows to achieve a clinically positive outcome in the form of accelerated regression of hemangiomas.

The application of local treatment with the use of surface application of β-blockers on hemangiomas and permanent compression was proposed, which allows to obtain good clinical results in the treatment of superficial, deep and mixed hemangiomas.

The clinical effectiveness of the applied methods of treatment was proved. After systemic therapy with β-adrenoblockers, a significant decrease by 1.8 times of the indicator according to HAS and an increase of the indicator according to VAS by 1.6 times were obtained, which indicates the achievement of a cosmetic effect. After local treatment with β-adrenoblockers (timolol maleate 0.5 %) in combination with the compression effect, the hemangioma activity significantly decreased by 2 times and the point according to VAS increased by 1.7 times. After local monotherapy with a solution of β-adrenoblocker (timolol maleate 0.5 %), the hemangioma activity decreased by 2.2 times, the cosmetic effect improved by 1.8 times. After intratumor administration of corticosteroid (triamcinolone acetonide) in combination with local administration of β-adrenoblocker (timolol maleate 0.5 %) and the compression effect, the hemangioma activity decreased by 2.2 times and the cosmetic effect improved (the indicator according to VAS increased by 2 times). At the beginning of hemangioma treatment at the age of up to 2 months, the cosmetic effect significantly increases in comparison with the results of treatment started in later terms.

When conducting a comparative analysis of the results of hemangioma treatment among groups of patients, it was found that the average score according to the visual analogue scale in patients of the experimental group was (81 ± 16) points out of 100 points, and in the treatment of patients in the retrospective group, where surgical methods of treatment were mainly used, it was (62 ± 15) points. This made it possible to limit the indications for surgical methods and recommend them in the treatment of actively growing hemangiomas resistant to conservative therapy and residual changes.

Significant indicators for predicting the effectiveness of hemangioma treatment were identified, namely: the time of treatment initiation, the activity of hemangioma according to HAS, the presence of a preclinical phase, deviations from the normal values ​​of the indicators of clinical blood test, the sFasL values ​​at the initial examination, the child’s body weight at birth, the morphological type of hemangioma, the depth of its spread.

The value of the developed prognosis models lies in the fact that to determine the possible outcome of treatment and choose its optimal tactics, indicators are used, most of which are determined during the initial examination of the child.

A doctor's decision-making system on the choice of a treatment method was developed. It was determined that the average error values of the developed models of predicting the indicators characterizing the effectiveness of treatment using various methods, make for the indicator according to HAS (0.03 – 9.1) %, for the indicator according to VAS 1 – (2.2 – 9.4) %, for the indicator according to VAS 2 – (0.98 ­– 5.0) %, that it 3 month after starting treatment and at the end of treatment accordingly.

The use of the developed models of predicting the effectiveness of conservative treatment of hemangiomas and the software that implements them, as well as the use of certain informative indicators allow the doctor to individually choose the optimal method and duration of treatment and predict the outcome of treatment at the stage of his choice.

**Keywords:** hemangioma, children, morphological types, sFas/sFasL, conservative treatment, surgical treatment, predicting models.