

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВІВЧАРУК ВІКТОРІЯ ПЕТРІВНА

УДК 616-006.311.03-053.2-036-07-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГЕМАНГІОМАХ У ДІТЕЙ
НА ОСНОВІ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

Спеціальність 228 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В. П. Вівчарук

Науковий керівник: Давиденко Вячеслав Борисович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2022

Автор висловлює щирю вдячність завідувачу кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології ХНМУ, ініціатору і керівнику даної роботи доктору медичних наук, професору Ю. В. Пащенко, який передчасно пішов із життя, за надану можливість її виконання, за допомогу у визначенні основного напрямлення роботи й уважне керівництво.

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.

Інфальнівні 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 ($p < 0,05$) 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 ($p < 0,05$) 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 ($p < 0,05$) 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 ($p < 0,05$) 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 indicator 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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ. Современные возможности в хирургическом лечении обширных гемангиом у детей. Медицина неотложных состояний. 2015;4:22-7. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування частини пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*
2. Вивчарук ВП, Кочина МЛ, Фірсов ОГ. Модель прогнозу ефективності лікування гемангіом у дітей. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1):194-202. *(Дисертанткою особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичне оброблення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*
3. Vivcharuk V. Particularities of the course and treatment hemangiomas of different morphological types in children and their association with soluble forms of FAS and FASL. Science Rise. 2020;6(71):59-67. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001553. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*
4. Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in children. Inter Collegas. 2021;8(1):22-9. doi: 10.35339/ic.8.22-29. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*
5. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, Піонтковська ОВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у

дітей. Патент України UA 106672 C2. 2014 Верес 25. *(Дисертантка сумісно з науковим керівником розробила авторську методику – спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у дітей, клінічно випробувала й оформила формулу винаходу)*

6. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії. Патент Україна UA 118638 C2. 2019 Лют 11. *(Дисертантка особисто розробила авторську методику – спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії, клінічно випробувала й оформила формулу винаходу)*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ, Вивчарук ВП. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей. Хірургія дитячого віку. 2013;(1):32-6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» (Київ, 22 – 23 листопада 2012 р.).

8. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ. Выбор оптимальной тактики в лечении гемангиом у детей. Медичні перспективи. 2013;18(3ч.2):209-13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії», присвяченій 100-річчю Дніпропетровської дитячої клінічної лікарні № 3 ім. проф. М. Ф. Руднева (Дніпропетровськ, 21 – 22 листопада 2013 р.).

9. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Сучасні технології комбінованого лікування поширених гемангіом у дітей. Київ: Клінічна хірургія; 2015. С. 376-7. XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 22 – 23 жовтня 2015 р.).

10. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):36-8. Міжнародна

науково-практична конференція «ІІІ Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ – Яремча, 20 – 21 жовтня 2016 р.).

11. Кравцов ВС, Вівчарук ВП. Комбіноване лікування гемангіом у дітей з використанням сучасних хірургічних технологій. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2017. с. 185-6. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16 – 17 січня 2017 р.).

12. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Treatment of infantile hemangiomas. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;(1):129. Міжнародна конференція з дитячої хірургії (Кишинів, Молдова, 14 – 16 вересня 2017 р.).

13. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Гречаніна ЮБ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2017;4:41-5. Українсько-Польська конференція «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19 – 22 жовтня 2017 р.).

14. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Combined treatment of hemangiomas. In: *International conference on pediatric surgery & neurosurgery – 2018: conference abstracts*; 2018 Sep 6-7; Yerevan, Armenia. Yerevan; 2018. p. 81. Міжнародна конференція з дитячої хірургії та нейрохірургії (Єреван, Вірменія, 6 – 7 вересня 2018 р.).

15. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Зменшення агресивності росту гемангіом у новонароджених і дітей раннього віку. В: 24-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2018 Верес 26-28; Київ, Україна. Київ, Клінічна хірургія; 2018. с. 455-6. XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (Київ, 26 – 28 вересня 2018 р.).

16. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Possibilities of local hemangiomas treatment in children. В: *ІІ Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії. Матеріали конференції*; 2018 Жовт 12-13; Люблін, Польща. Люблін; 2018. с. 65. (Проблеми дитячої хірургії; т. 8, № 1). *ІІ Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії* (Люблін, Польща, 12 – 13 жовтня 2018 р.).

17. Давиденко ВБ, Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП. Консервативне лікування гемангіом у дітей раннього віку. В: Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку. Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції; 2019 Жовт 18-19; Київ Україна. Київ; 2019. с. 116-8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 19 жовтня 2019 р.).

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

18. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Хірургічне видалення гемангіом з застосуванням високочастотного коагулятора: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 54-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

19. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Місцева терапія гемангіом β -адреноблокаторами та компресійним впливом: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 280-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

20. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням високочастотного електрокоагулятора. Патент Україна UA 126515 U. 2018 Черв 25.

21. Вівчарук ВП. Літературний письмовий твір «Анкета-опитувальник батьків дітей з гемангіомами (додаток до карти стаціонарного та амбулаторного хворого)»: Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 97085. 2020 Квіт 7.

22. Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП, Пащенко КЮ. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. Медицина неотложных состояний. 2011;(6):13-9.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1. Загальні відомості про патологію.....	29
1.2. Термінологія, класифікація та типи гемангіом.....	33
1.3. Патофізіологія та молекулярні процеси трансформації гемангіоми...	34
1.4. Сучасні підходи до діагностики та лікування гемангіом	38
1.5. Процеси апоптозу та їхній зв'язок з регресією гемангіоми	50
1.6. Прогнозування в медицині. Системи підтримки прийняття рішень лікарем	53
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	57
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів з гемангіомами	59
2.2. Методи обстеження пацієнтів	65
2.3. Обґрунтування вибору методу лікування дітей з гемангіомами.....	70
2.4. Методи оброблення результатів дослідження	72
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГЕМАНГІОМАМИ	76
3.1. Результати лікування дітей з гемангіомами проспективної групи	76
3.1.1. Системне лікування гемангіом β-адреноблокаторами	78
3.1.2. Місцеве лікування гемангіом β-адреноблокаторами з компресією...	84
3.1.3. Місцеве мультимодальне лікування гемангіом шляхом внутрішньопухлинного введення кортикостероїду та місцевого	

	17
застосування β -адреноблокатора з компресією	92
3.1.4. Місцеве лікування гемангіом шляхом застосування β -адреноблокатора	96
3.2. Клініко-анатомічна характеристика гемангіом у дітей проспективної групи	97
3.3. Результати лікування хворих з гемангіомами ретроспективної групи	106
3.4. Особливості хірургічних втручань у дітей з гемангіомою ретроспективної групи	111
РОЗДІЛ 4	
МОДЕЛІ ПРОГНОЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ	129
4.1. Розроблення моделей прогнозу результатів лікування гемангіоми	129
4.2. Результати використання розроблених моделей прогнозу	150
4.3. Система підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування	156
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	163
ВИСНОВКИ	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	176
ДОДАТКИ	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АМФ	– аденозинмонофосфат
АТФ	– аденозинтрифосфат
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ВАШ 1	– візуальна аналогова шкала через 3 місяці від початку лікування
ВАШ 2	– візуальна аналогова шкала після закінчення лікування
ВШ	– відношення шансів
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ІГ	– інфантильна гемангіома
ІЧТ	– інфрачервона термографія
КВ	– компресійний вплив
ММП	– матриксна металопротеїназа
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СППР	– система підтримки прийняття рішень
УЗД	– ультразвукова діагностика
ФОВ	– функціонуюче овальне вікно
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШАГ	– шкала активності гемангіоми
ШАГ 1	– шкала активності гемангіоми при первинному обстеженні
ШАГ 2	– шкала активності гемангіоми через 3 місяці від початку лікування
ШВГ	– шкала важкості гемангіоми
ЯФ-кВ	– ядерний фактор-кВ (NF-кВ)
DUSP5	– dual specificity phosphatase 5 (подвійна специфічна фосфатаза 5)
eNOS	– ендотеліальна синтетаза оксиду азоту
ECs	– ендотеліальні клітини-попередники

Fas	– фібробласт-асоційований протеїн
FasL	– ліганд фібробласт-асоційованого протеїну
FcγRII	– Fcγ-рецептор (фрагмент, що кристалізується)
GLUT-1	– транспортер глюкози I типу
HIF-1α	– фактор індукований гіпоксією-1α
IDO	– індоламіндіоксигеназа
IGF-1	– інсуліноподібний фактор росту-1
IL-6	– інтерлейкін-6
IL-8	– інтерлейкін-8
KDR	– Kinase insert domain receptor (рецептор фактору росту судинного ендотелію, тип 2)
MSCs	– мезенхімальні стовбурові клітини
NICH	– non involuting congenital hemangioma (неінволютуюча гемангіома)
PDL	– імпульсний лазер на барвниках
PICH	– partially involuting congenital hemangioma (частково інволютуюча гемангіома)
PIGF	– фактор росту плаценти
RICH	– rapidly involuting congenital hemangioma (швидко інволютуюча гемангіома)
rVEGF	– рецептор судинного фактору ендотеліального росту
SDF-1	– стромальний клітинно-похідний фактор-1
sFas	– розчинна форма фібробласт-асоційованого протеїну
sFas 1	– сироваткова форма фібробласт-асоційованого протеїну при первинному обстеженні
sFas 2	– сироваткова форма фібробласт-асоційованого протеїну через 3 місяці від початку лікування
sFasL	– сироваткова форма ліганду фібробласт-асоційованого протеїну

- sFasL 1 – сироваткова форма ліганду фібробласт-асоційованого протеїну при первинному обстеженні
- sFasL 2 – сироваткова форма ліганду фібробласт-асоційованого протеїну через 3 місяці від початку лікування
- sFlt-1 – сироваткова fms-подібна тирозинкіназа-1
- SSEA-4 – ступінь-специфічний ембріональний антиген-4
- STAT 3 – сигнальний трансд’юсер та активатор транскрипції 3
- TEM8 – tumor endothelial marker 8 (пухлинний ендотеліальний маркер 8)
- TGF- β 1 – трансформуючий ростовий фактор β 1
- VEGF-A – судинний фактор ендотеліального росту-A
- VEGF – судинний фактор ендотеліального росту

ВСТУП

Актуальність теми. Гемангіома є однією з найбільш поширених доброякісних пухлин у новонароджених. Вона являє собою неопластичне проліферативне утворення, яке характеризується періодом зростання (проліферації) і можливою спонтанною інволюцією (регресією) [76, 80, 102, 112, 200, 204, 217]. Гемангіоми трапляються у 4 – 10 % новонароджених дітей, переважно у дівчаток (3:1 – 5:1) [88, 155, 167, 175, 203, 225, 259]. Ризик виникнення гемангіоми підвищується у дітей з екстримально низькою масою тіла при народженні, у дітей, народжених жінками старшого віку, при багатоплідній вагітності та патології плаценти [105, 157, 243]. Множинні ураження спостерігаються майже у 20 % випадків і можуть траплятися у сполученні з ураженнями внутрішніх органів. Близько 60 % гемангіом локалізуються в косметично і життєво значущих зонах обличчя та шиї [55, 90, 116, 186, 187].

Поширені гемангіоми, з глибоким проростанням, ураженням естетичних і вітальних структур потребують прецензійної діагностики для виключення зляканої природи, а також індивідуального підбору терапії [90, 222, 244, 276].

Незважаючи на підвищений інтерес хірургів до проблем лікування гемангіом і велику кількість розроблених методик, відсутні чіткі критерії вибору методу терапії та його ефективності. Різноманітність форм, локалізації і поширеності гемангіом обумовлюють необхідність подальшого пошуку ефективних методів лікування [3, 132, 297, 324].

Етіологія і патогенез гемангіом у новонароджених є предметом постійного вивчення та має важливе значення в розробці ефективних методів лікування [68, 190]. На сьогодні багато фундаментальних досліджень сфокусовані на пошуку генетичних маркерів схильності до виникнення гемангіом, які є перспективними мішенями при використанні таргетної терапії, і розробці рекомендацій щодо пренатальної профілактики [218, 224].

У проліферативну фазу проангіогенне середовище створюється такими факторами, як основний фактор росту фібробластів (FGF), глюкозотрансфераза-1 (GLUT-1), судинний фактор ендотеліального росту (VEGF) і матриксні металопротеїнази (ММП) [72, 116, 145, 247, 270, 315].

Протягом стадії інволюції ендотеліальні клітини піддаються апоптозу, що співпадає зі збільшенням експресії інгібіторів ангіогенезу – інтерферону- β , тканинного інгібітору металопротеїназ і факторів апоптозу – p53, Bcl-2, Вах, Fas/FasL [116, 242, 312]. Ускладнення гемангіом сягають 10 – 24 %. Місцеві ускладнення представлені кровотечами, виразками, інфікуванням, рубцюванням, деформаціями, загальні – залізодефіцитною анемією, дихальними порушеннями, серцевою недостатністю, порушеннями годування. Найбільш схильні до розвитку ускладнень гемангіоми великого розміру і локалізовані на обличчі [89, 182, 222, 276].

Основними напрямками у лікуванні гемангіом є системний вплив на ангіогенез і локальний вплив на тканину пухлини. Системна фармакотерапія проводиться β -адреноблокаторами, кортикостероїдами, рекомбінантним інтерфероном, цитостатиками. До локальних методів відносяться оперативне лікування, кріотерапія, склерозуюча терапія, лазерна деструкція, емболізація живлячих судин, компресійна терапія і місцеве застосування β -адреноблокаторів [31, 44, 52, 177, 200, 208, 262, 279, 297, 303, 323].

Дослідники в останні роки більше приділяють уваги вивченню ангіогенних факторів [101, 116, 247, 270, 311, 315]. Однак більшість цих досліджень мають інвазивний характер (потребують біопсії) або ґрунтовані на вивченні видалених препаратів, як завершального етапу лікування. Рівні експресії маркерів апоптозу можуть слугувати критеріями прогнозування еволюції гемангіоми, використовуватися для розроблення індивідуальної програми ведення пацієнта й оцінки ефективності лікування [101].

Наявність спонтанних косметичних і функціональних ускладнень потребують удосконалення підходів до лікування в залежності від індивідуальних особливостей клінічного перебігу гемангіом.

Підвищення ефективності лікування гемангіоми у дітей за рахунок вибору індивідуалізованої клінічної тактики потребують розроблення відповідних критеріїв та моделей прогнозу її перебігу і результату, а також автоматизованої системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо оптимального лікування.

Таким чином, різноманітність клініко-морфологічних форм гемангіом, відсутність об'єктивних критеріїв прогнозування перебігу та результату патологічного процесу, узгодженості підходів щодо вибору методик лікування та оцінки його результатів свідчать про актуальність обраної теми.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт (НДР) Харківського національного медичного університету МОЗ України як фрагмент тем: «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень» (№ держ. реєстрації 0116U004991, термін виконання 2016 – 2018 рр., шифр теми: прикладна); «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0118U000925, термін виконання 2017 – 2019 рр., шифр теми: прикладна); «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0120U102471, термін виконання 2020 – 2022 рр., шифр теми: прикладна).

Дослідження, представлені в дисертації, виконано на базі комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» та КНП «Міська дитяча поліклініка № 14» Харківської міської ради, згідно договорів з кафедрою дитячої хірургії та дитячої анестезіології ХНМУ.

Мета дослідження – покращення ранніх і віддалених результатів лікування гемангіом у дітей.

Для досягнення поставленої мети сформульовано такі **завдання**:

1. Вивчити особливості морфологічних, клінічних, лабораторних і функціональних показників хворих з гемангіомою з урахуванням віку, статі, терміну її появи, початку лікування та ознак інволюції.
2. Розробити консервативні та хірургічні методи лікування гемангіом зовнішніх локалізацій.
3. Вивчити результати різних методів лікування гемангіом у дітей.
4. Визначити критерії та розробити моделі прогнозу перебігу та результату лікування гемангіом.
5. Розробити систему підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору індивідуалізованого методу лікування гемангіом з урахуванням його терміну.

Об'єкт дослідження: зовнішні гемангіоми різних локалізацій у дітей.

Предмет дослідження: морфологічні та клінічні особливості гемангіом, зміни вмісту sFas/sFasL у сироватці крові за різних морфотипів гемангіом, ефективність місцевого консервативного, системного та хірургічного лікування гемангіом, результати різних методів лікування гемангіом, клінічні прогностично значущі показники, клініко-лабораторні характеристики гемангіом в залежності від віку.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, функціональні, радіологічні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. 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.

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 ($p < 0,05$) 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 перебігу гемангіом зовнішньої локалізації у дітей з використанням декількох шкал – шкали важкості гемангіоми, шкали активності гемангіоми та візуальної аналогової шкали.

Доведено клінічну ефективність застосування запропонованих методів місцевого лікування гемангіом, а саме: локального використання β -адреноблокатора з компресійним впливом і внутрішньопухлинного введення кортикостероїду з локальним використанням β -адреноблокатора та компресійного впливу.

Розроблено моделі прогнозу ефективності лікування гемангіоми та встановлено інформативні показниками для прогнозування ефективності лікування з використанням пропранололу, тимололу малеату 0,5 %, тимололу малеату 0,5 % з компресією.

Доповнено уявлення щодо морфологічних, клінічних і лабораторних особливостей гемангіоми у дітей. Встановлено, що ризик виникнення фокальної гемангіоми у 6 разів ($p < 0,05$) вище, ніж інших типів. Підтверджено що зі збільшенням віку дитини активність і важкість гемангіоми достовірно ($p < 0,05$) зменшується за всіх її типів, а також після проведення лікування в усіх вікових групах дітей, але за початку лікування гемангіоми у ранні терміни косметичний ефект достовірно ($p < 0,05$) покращується.

Практичне значення отриманих результатів. Використання системи оцінки перебігу гемангіом зовнішньої локалізації у дітей шляхом мультимодального підходу з використанням декількох шкал дозволяє вичерпно оцінити різні параметри на різних етапах існування гемангіом та при проведенні лікування. Шкала важкості гемангіоми та шкала активності гемангіоми застосовується для визначення тактики лікування. Шкала активності гемангіоми та візуальна аналогова шкали – для оцінки клінічного

перебігу. Візуальна аналогова шкала для оцінювання результату лікування.

Застосування розробленої хірургічної технології лікування великих за обсягом гемангіом шляхом імплантації під пухлину силіконового експандера дозволяє виконати часткову деваскуляризацію пухлини, забезпечити ефективну компресію та створити додатковий пластичний матеріал за експандерної дермотензії для подальших пластичних оперативних втручань.

Використання високочастотної коагуляції та біологічної тканинної електрозварки під час оперативних втручань при гемангіомах (у тому числі циторедуктивних) скорочує тривалість операції, зменшує інтенсивність інтраопераційної кровотечі, що дозволяє чітко диференціювати уражені і незмінені тканини та знизити ймовірність зростання резидуальної тканини гемангіоми.

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

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

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.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є самостійною науковою роботою автора. Разом з науковим керівником – доктором медичних наук, професором Ю. В. Пащенко сформульовані мета і завдання роботи, обговорені наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Автор є основним розробником викладених у роботі положень і рекомендацій. Дисертантом самостійно виконано патентний пошук, проаналізована наукова

література за проблемою. Автором здійснено оброблення первинної медичної документації та проаналізовано результати клініко-інструментальних досліджень і лікування 247 пацієнтів з гемангіомою. Дисертантом самостійно проведено статистичне оброблення результатів дослідження, розроблено науково-методичні основи для створення моделей прогнозу перебігу та результату лікування гемангіом, сформульовано практичні рекомендації. За участі д. б. н., проф. М. Л. Кочиної розроблено моделі прогнозу перебігу та результату лікування гемангіоми з використанням нечіткої логіки і програмний модуль для її практичного використання. Всі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації докладено та обговорено на таких наукових форумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» (Київ, 22 – 23 листопада 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування хворих на саркоми кісток і м'яких тканин у дітей та дорослих» (Київ, 20 – 21 червня 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії», присвяченій 100-річчю Дніпропетровської дитячої клінічної лікарні № 3 ім. проф. М. Ф. Руднева (Дніпропетровськ, 21 – 22 листопада 2013 р.); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 22 – 23 жовтня 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції «III Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ – Яремча, 20 – 21 жовтня 2016 р.); науково-практичній конференції «День хірурга» в рамках роботи асоціації дитячих хірургів на базі кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології ХНМУ (Харків, 15 грудня 2016 р.); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16 – 17 січня 2017 р.); VII Форумі з міжнародною участю «Поверніть в моду доброту...», присвяченому генетиці та епігенетиці рідкісних захворювань та проблемі розладів харчової поведінки (Харків, 6 – 8 червня 2017 р.); міжнародній конференції з дитячої хірургії (Кишинів, Молдова, 14 – 16

вересня 2017 р.); Українсько-Польській конференції «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19 – 22 жовтня 2017 р.); міжнародній конференції з дитячої хірургії та нейрохірургії (Єреван, Вірменія, 6 – 7 вересня 2018 р.); XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (Київ, 26 – 28 вересня 2018 р.); II Польсько-Українських Днях Дитячої Хірургії (Люблін, Польща, 12 – 13 жовтня 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 21 – 22 лютого 2019 р.); семінарі секції «Дитяча хірургія та дитяча анестезіологія» у рамках роботи 45-ї науково-методичної конференції з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному університеті» (Харків, 11 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасний стан дитячої хірургії», присвяченій 85-річчю кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології та 90-річчю з дня народження професора Топузова Вадима Сергійовича (Харків, 19 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 19 жовтня 2019 р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 9 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень та індексованих міжнародними наукометричними базами, 7 тез доповідей, 2 інформаційні листи, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір. Новітні положення підтверджено 2 патентами України на винахід та 1 патентом України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 224 сторінках друкованого тексту, з них залікових 175, що містять вступ, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Перелік використаних джерел складається з 325 позицій, з них 46 кирилицею та 279 латиницею. Робота ілюстрована 43 рисунками, містить 43 таблиці.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні відомості про патологію

Інфантильні гемангіоми (ІГ) найбільш поширені доброякісні пухлини дитячого віку [80, 92, 102, 204, 211, 258], які є результатом порушень перинатального ангиогенезу [125].

Гемангіоми являють собою гетерогенну групу пухлин, які різняться за розмірами, глибиною, локалізацією, особливостями зростання [112, 125] та характерним перебігом [175, 217].

За даними літератури ІГ трапляються у 4 – 10 % дітей [80, 88, 92, 155, 167, 175, 203, 223, 225, 259]. У 22 – 30 % випадків гемангіоми виникають у недоношених новонароджених з масою тіла менше, ніж 1000 г [54].

Antaya et al. [54] повідомляють, що збільшений ризик виникнення ІГ має місце у дітей від багатоплідної вагітності, матерів старшого віку, при передлежанні плаценти чи прееклампсії. Суперечливі дані існують щодо ризику виникнення гемангіом внаслідок біопсії хоріональних ворсинок. Крім цього, визначено, що дівчатка уражаються частіше хлопчиків у співвідношенні приблизно 3:1 [105, 157, 243].

У 30 % випадків, осередок гемангіоми візуалізується при народженні дитини, у 70 % випадків гемангіоми виникають у перші тижні життя [196, 258]. Soliman et al. додають, що глибокі ураження можуть не визначатися візуально до 2 – 4 місяців життя дитини [48, 259].

Приблизно 60 % гемангіом з'являються на голові та шиї, окрім того можуть траплятися на тулубі, кінцівках [55, 186, 187], геніталіях, у внутрішніх органах (печінці, кишечнику та рідше у легенях) [112, 217, 259].

Більшість гемангіом представлена солітарними шкірними та/або підшкірними утвореннями з фокальним або сегментарним поширенням [243].

На відміну від судинних мальформацій, що розвиваються внутрішньоутробно як «помилка» васкулярного морфогенезу і збільшуються пропорційно зростанню дитини, гемангіоми проявляють диспропорційне постнатальне зростання [131].

Однак спеціалісти в цій області визнають, що це розділення не зовсім вірне. Деякі судинні пухлини є повністю сформованими до народження [144, 196, 204].

Слід зазначити, що ІГ часто виникають протягом 1-го місяця після народження і характеризуються фазним перебігом: раннім швидким зростанням, помірним зростанням або стабілізацією [125] та поступовою інволюцією [76, 82, 112, 200, 217]. Повне формування закінчується приблизно у віці 5 місяців [85]. Проте проліферативна стадія може тривати від 9 місяців [125] до 12 місяців [102]. Глибокі ІГ можуть виникати пізніше, та період їхнього зростання може збільшуватися. Фаза інволюції починається у період з 6 – 12 місяців до 18 місяців [102, 125, 155].

Гемангіоми спонтанно інволютують різною мірою та з різною швидкістю. У випадку відсутності ускладнень процесу прогноз перебігу захворювання сприятливий [69].

Giugliano et al. [125] зазначають, що ІГ у 30 % випадків інволютують повністю до 3-річного віку, до 5 років життя інволютують майже у 50 % випадків, до 7 – 9 років інволюції підлягають відповідно 70 % та 90 % гемангіом. За даними Soliman et al. [259] до 4-го року життя визначається зворотній розвиток 90 % ІГ [244].

Хоча перебіг більшості ІГ супроводжується регресією судинного компоненту, у 50 – 70 % випадків залишаються резидуальні надлишкові тканини, зокрема при утвореннях, які довго інволютують. У випадку інволюції до 6 років у 38 % випадків визначаються видимі резидуальні рубці, телеангіоектазії або надлишкова атрофічна шкіра [76, 195].

Поряд із цим, у 80 % випадків спостерігаються косметично значущі деформації, зокрема у пацієнтів із ураженням губ, кінчика носа, повік,

вушних раковин тощо [72, 83, 102, 128, 161, 190, 238, 258, 265, 272, 306, 319].

O'Brien et al. [220] у своєму дослідженні вказують на можливість зростання ПГ у дітей старше 3 років. До факторів ризику даного феномену відносять локалізацію гемангіом на голові та шиї, сегментарну морфологію і втягнення в процес глибокого дермального шару та підшкірних тканин.

Особливості фізіологічного перебігу у вигляді фазних змін можуть спричинити недостатню увагу з боку лікарів щодо спостереження та лікування ПГ через припущення, що процес завершиться без будь-якого втручання [60].

Протягом проліферативної фази спостерігається низка ускладнень, які обумовлені локалізацією і розмірами гемангіом і полягають в утворенні виразок, кровотеч, інфікуванні, крововиливах, рубцюваннях, атрофії тканин, порушенні дихання та годування [89, 182, 222, 276]. Крім того, великі шкірні та вісцеральні гемангіоми можуть привести до розвитку застійної серцевої недостатності [48].

Tamez et al. [268] зазначають, що при локалізації ПГ в ділянці ока ускладнення розвиваються у вигляді порушення зору, зокрема астигматизму, страбізму, компресії зорового нерву, кератопатії; у 60 % випадків визначається наявність амбліопії [50, 134, 247]. Згідно даних Grzesik et al. [134] за відсутності лікування ПГ цієї локалізації є високий ризик необоротної сліпоти ураженого ока.

Новонароджені з дифузними гемангіомами печінки можуть мати тяжкий гіпотиреоз через експресію пухлиною 3-йодтироніндійодинази. При центральному некрозі і регресії, деякі вроджені гемангіоми можуть ускладнюватись транзиторною, помірною тромбоцитопенією і коагулопатією споживання [182, 205].

Синдром Казебаха-Меріта виникає у 0,3 % дітей із судинними утвореннями і не асоційований з ПГ. Зв'язок був визначений з капошиформною гемангіоендотеліомою та пучковою ангіомою [7, 102, 134, 221, 244]. Ризики смертності при даному синдромі становлять 10 – 37 % і пов'язані з

крововиливами, проростанням у життєво важливі структури організму чи поліорганною недостатністю [221].

Сегментарні гемангіоми можуть поєднуватись з такими аномаліями, як: РНАСЕ-синдром та LUMBAR-синдром. При РНАСЕ-синдромі вроджена васкулопатія поєднується із дефектами задньої черепної ямки (**P**osterior fossa defects), гемангіомами (**H**emangiomas), артеріальними аномаліями (**A**rterial anomalies), серцево-судинними аномаліями (**C**ardiovascular anomalies) та аномаліями ока (**E**ye) [102, 109, 121, 134, 153, 204, 255, 280]. Kang et al. [162] додають, що гемангіома в даному випадку може мати інтракраніальну локалізацію. Reimer et al. [243] показали, що за цього синдромокомплексу відсутність або стеноз мозкових судин корелює з наявністю іпсилатеральної сегментарної гемангіоми.

LUMBAR-синдром поєднує в собі сегментарні люмбосакральні чи аногенітальні гемангіоми (**L**ower body infantile hemangioma), урогенітальні аномалії (**U**rogenital), мієлопатію (**M**yelopathy), деформації кісток (**B**ony deformities), аноректальні вади (**A**norectal), артеріальні (**A**rterial) та ниркові (**R**enal) аномалії. Зазначено, що в залежності від тяжкості асоційованих аномалій, може підвищуватися захворюваність та смертність пацієнтів [75, 102, 204].

Найбільш частим ускладненням є виразки, вони можуть бути причиною болю, інфікування, кровотечі і викликати виникнення рубців [48, 92, 102, 210, 211]. Наявність болю може спричиняти порушення сну, годування і, як наслідок, втрату ваги [274]. Гемангіоми великих розмірів або сегментарні більш схильні до утворення виразок, особливо змішані типи (що мають обидва компоненти – поверхневий і глибокий). До локалізації високого ризику належать зона промежини (50 %), нижня губа (30 %) і ділянка шиї (25 %) [90]. Клінічно значущі кровотечі, що потребують госпіталізації чи трансфузії, виникають рідко [51].

Ren et al. [244] підтримують думку щодо якомога раннього обстеження та вибору лікувальної тактики з огляду на попередження розвитку

ускладнень. Окрім цього, автори [42, 248] додають, що виникнення останніх чинить суттєвий психологічний вплив як на дітей старшого віку, так і на їхніх батьків.

Wang et al. [292] вважають, що гемангіоми можуть суттєво впливати на якість життя як пацієнта, так і його сім'ї. Зокрема утворення, локалізовані в лицьовій чи шийній зонах, знижували загальний бал за шкалою якості життя значно більше, ніж утворення на тулубі чи кінцівках [98, 292].

1.2. Термінологія, класифікація та типи гемангіом

Згідно з даними літератури судинні аномалії розділяють на 2 категорії: судинні пухлини та судинні мальформації [41, 102, 204].

За класифікацією ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) останнього перегляду (2018), інфантильні гемангіоми разом з вродженими гемангіомами, китицевими, веретено-клітинними, епітеліоїдними гемангіомами, піогенними гранульомами відносяться до доброякісних судинних пухлин. За розповсюдженням вони поділяються на фокальні, мультифокальні, сегментарні та недетерміновані, за типом – на поверхневі, глибокі, змішані, ретикулярні, абортивні з мінімальним ростом та інші. Виділені гемангіоми можуть бути асоційовані з іншими аномаліями (PHACE- та LUMBAR-синдром) [41, 62, 75, 96, 102, 122, 204, 286, 297].

Вроджені гемангіоми відрізняються від інфантильних гемангіом патологічно та клінічно, вони мають завершену проліферативну фазу внутрішньоутробно з різноманітними проявами інволюції протягом першого року життя [170]. Вроджені гемангіоми поділені на категорії під назвами RICH (швидкорегресуюча вроджена гемангіома), NICH (неінволютуюча вроджена гемангіома) та PICH (частково інволютуюча гемангіома). Вони мають статичний клінічний перебіг (NICH) або дуже швидкий перебіг з регресією за 3 – 5 місяців через інфаркт (RICH). Є багато спільних гістологічних проявів між клінічними підтипами RICH та NICH. За сучасною думкою вони

мають однакову біологічну структуру, що змінюється первинно в схильності до інфаркту і, таким чином, до ранньої регресії [102, 170, 204].

За даними Ma et al. [196] широко вивчаються ІГ з мінімальним чи абортивним зростанням. Автори додають, що даний тип гемангіом має низку особливостей, які важливо брати до уваги для встановлення коректного діагнозу та лікування. Вони, на відміну від інших ІГ, повністю сформовані на момент народження та майже не збільшуються після цього.

Інша класифікація гемангіом ґрунтується на анатомічних характеристиках. Так, локалізовані гемангіоми є відокремленими осередками, які виникають з одного фокального джерела. Сегментарні ІГ є дещо більшими за обсягом, вони схожі на бляшки, зони їхньої локалізації можливо обумовлені нейроектодермальними плакодами. При цьому сегментарні ІГ можуть бути асоційовані з позашкірними проявами [102]. Недетерміновані ІГ не можуть бути чітко класифіковані як локалізовані чи сегментарні. Мультифокальні ІГ характеризуються ураженнями, які виникають більше, ніж в одній анатомічній ділянці. Маркером наявності гемангіоми печінки можна вважати присутність п'яти та більше шкірних уражень [48, 76, 90, 116].

1.3. Патофізіологія та молекулярні процеси трансформації гемангіоми

Escarcega et al. [112] зазначають, що хоча низка біомаркерів розвитку ІГ вже досліджена, специфічний патогенез ІГ вивчений недостатньо [68].

Важливим є вивчення патогенетичної ролі біологічно активних пептидів у пацієнтів із ІГ [190]. Згідно з Soliman et al. [259], є принципові гістологічні та біомаркерні відмінності фази проліферації та інволюції ІГ [101, 158].

Для пояснення патогенезу гемангіом було висунуто низку теорій, з яких теорія ендотеліальних клітин-попередників, теорія гіпоксії та ангиогенезу і плацентарна теорія залишаються найбільш прийнятними [47, 137, 149, 164].

Було встановлено, що гіпоксія та ацидоз обумовлюють порушення балансу проангіогенних та ангіогенних факторів. За даних умов запускається проліферація ендотеліальних клітин, що стимулює появу та зростання гемангіоми [68, 189, 192, 197, 243].

Сутність гіпоксичної теорії полягає в тому, що з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії, стимулюється васкуляризація тканин [47, 68, 103, 192].

Наявність гіпоксії в мікросередовищі є потужним індуктором ангіогенезу, що обумовлює продукцію фактору, індукованого гіпоксією-1 α (HIF-1 α). Останній в асоціації з цитокін-стромальним клітинно-похідним фактором-1 (SDF-1) стимулює транскрипцію гену VEGF, який має сильну ангіогенну дію [151, 168, 280]. Продукцію HIF-1 α також стимулює ангіотензин II (АТ II), що пояснює досягнення лікувального ефекту β -блокаторами та інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, які прискорюють інволюцію II, оскільки препарати цих двох груп знижують концентрацію ангіотензину II [55, 94, 107, 168].

Плацентарна гіпотеза розвитку гемангіом вказує на те, що плацента і гемангіома мають подібний цикл розвитку. Так, плацента продукує дуже високий рівень проангіогенних цитокінів, зокрема VEGF. У той самий час продукція розчинної форми VEGF-рецептору (sFlt-1), який був визначений в амніотичній рідині та сироватці крові матері, вважається захисним механізмом проти неконтрольованого ангіогенезу плода і матері [143, 198].

Циркулюючий VEGF зв'язується з sFlt-1, попереджаючи надлишковий ангіогенез у позаплацентарних тканинах. Було визначено, що плацентарними мікросудинами та гемангіомами секретується низка тканинно-специфічних маркерів, зокрема Lewis Y антиген, мерозін, CD31, CD34, IDO, CD1, Fc γ RII, транспортер глюкози-1 (GLUT-1), людський хоріонічний гонадотропін та плацентарний лактоген, що вказує на їхній взаємозв'язок і схожість між гемопоетичними, васкулогенетичними клітинами і частково зрілими клітинами мієломоноцитарного ряду [48, 74, 103, 143, 270]. Окрім цього,

було припущено, що діти, матері яких проходили біопсію хоріональних ворсинок, мали підвищений ризик розвитку гемангіом, проте дані суперечливі [61, 74].

Khan et al. [166] додають, що ІГ може походити від попередників ендотеліальних клітин (EPCs). Вони є похідними кісткового мозку CD133+, CD34+ та KDR+ (kinase insert domain receptor) плюрипотентних клітин, які проявляють здатність розвиватись у GLUT-1 позитивні клітини [55, 166, 182]. За даними Yu et al. [316] у моделі гемангіоми, створеної з використанням таких клітин, проявляються характеристики зростання ІГ і наявні проліферативна та інволютивна фази з подальшим розвитком резидуальної, фіброзно-жирової тканин [316].

Відносно попередників ендотеліальних клітин існують ендогенна та екзогенна теорії. За першою теорією EPCs є моноклональними клітинами, які мають функції, відмінні від функцій нормальних клітин-попередників. У той самий час екзогенна теорія визначає EPCs як поліклональні, які мають відповідні функції та проліферують у відповідь на ангіогенні та ангіостатичні фактори оточуючих тканин [55].

Yu et al. [317] додають, що мезенхімальні стовбурові клітини (MSCs), знайдені у тканині гемангіоми, також можуть грати роль у її формуванні. Вони зберігають здатність диференціюватись у більшість мезодермальних клітин, у тому числі адипоцити. Крім цього, є припущення, що ці клітини можуть бути джерелом адипоцитів, які з'являються у гемангіомі в результаті інволюції.

Протягом фази проліферації та під стимуляцією ангіотензином II, мезенхімальні стовбурові клітини продукують судинний фактор ендотеліального росту (VEGF). Він стимулює зростання EPCs і продукцію остеопротегерину. Останній запобігає апоптозу гомогенного ендотелію, мезенхімальних стовбурових та ендотеліальних клітин-попередників, що обумовлює активну проліферацію ендотеліальних клітин [148, 224, 317].

Гістологічно досліджено, що ІГ складається з пухких ендотеліоцитів, які швидко діляться. Клітинна паренхіма, після стадії початкового швидкого

зростання, прогресивно заміщується фіброзно-жировою тканиною [116, 319].

До 1 року життя (фаза проліферації) наявний інтенсивний ангиогенез, що проявляється експресією нуклеарного антигену клітиною, що проліферує, та підвищенням VEGF, VEGFR2, Ki-67, GLUT-1, основного фактору росту фібробластів (FGF), колагенази IV типу, E-селектину, моноцитарного хемоатрактивного протеїну-1, фактора Вілебранда, матриксних металопротеїназ 2-го та 9-го типу, CD31-позитивних клітин [72, 145, 218, 224, 247, 270, 315].

Серед визначених маркерів GLUT-1 є найбільш інформативним, селективним і високоспецифічним для інфантильних гемангіом, наявність якого дозволяє віддиференціювати їх від судинних мальформацій та вроджених гемангіом [116].

Yamashita et al. [311] у своїх дослідженнях визначили у дітей з прогресуючими гемангіомами значне зниження рівнів сироваткових маркерів таких як: IGF-1, IL-6, IL-8, PIGF, і TGF- β 1. Були повідомлення про те, що IGF-1 стимулює міграцію і тубуляризацію ендотеліальних клітин, IL-8 спрямовано покращує виживання ендотеліальних клітин, проліферацію і регулює ангиогенез, тоді як IL-6 знижує ендотеліальну проліферацію. Експресія IL-6 підвищена в тканині проліферуючої гемангіоми у порівнянні з інволютуючою [101].

Апоптоз ендотеліальних клітин гемангіоми найчастіше починається після 1-го року життя дитини і досягає максимуму в 2 роки. Відбувається прогресивне депонування периваскулярної та міжчасточкової фіброзної тканини з накопиченням інтерстиціальних тучних клітин (триптаз- та хімазпозитивних), фібробластів та інфільтрація плазматичними і CD34+ клітинами. Активується аутокринна індукція тканинного інгібітору металопротеїназ – супресору формування нових судин [116, 242].

Автори [72] доповнюють, що ендотеліальна активність клітин у інволютуючої ІІ суттєво знижена. Дилатація судин спостерігається лише протягом інволютивної фази, що обумовлено значно ущільненим матриксом ендотелію, який не повною мірою виконує вазоконстрикторну функцію.

Роль генетичних факторів в етіології та патогенезі ІГ залишається дискутабельною. Даних щодо впливу спадковості на розвиток ІГ недостатньо, вони з'являються спорадично, що не доводить генетичну основу патогенезу. Проте у світовій літературі описані випадки сімейної схильності до розвитку гемангіом [80, 105, 218].

Reimer et al. [243] зазначають, що у родичів першого коліна вдвічі більший ризик розвитку ІГ. Проте, ані генетичні, ані біохімічні фактори (тканинна гіпоксія, індукція судинних факторів росту) у таких пацієнтів не пояснюють специфічну локалізацію гемангіом.

За даними мікроматричних та клітинних аналізів було виявлено низку важливих патогенетичних ознак і можливих генів, які вказують на схильність до захворювання. Ідентифіковано локус захворювання на хромосомі 5q31-33 що вміщує ген-кандидат FGFR4, PDGFR- β та VEGFR3 (Flt-4). До того ж соматичні мутації в генах VEGFR2 (P1147S), VEGFR3/FLT4 (P954S), TEM8 та DUSP5 були ідентифіковані в пухлинній тканині гемангіоми. Вважається, що генеративна лінія мутацій в TEM8 та KDR може бути фактором ризику для ІГ, а комбінація цих мутацій з вторинними соматичними ураженнями може запускати розвиток ендотеліальних клітин у гемангіомі [218, 224]. Припускається, що епігенетичні системні фактори впливають на поведінку ІГ [316].

Згідно з Liu et al. [192] аналіз комплементарної ДНК визначив надмірну регуляцію 62 генів у проліферативну фазу та показав, що ангиогенін може бути корисним сироватковим маркером гемангіом.

1.4. Сучасні підходи до діагностики та лікування гемангіом

Діагностика ІГ, ґрунтуючись на даних анамнезу та історії розвитку хвороби, не викликає труднощів. Так, поверхневі ураження можуть мати вигляд яскраво-червоних утворень із горбистою поверхнею, які бліднуть при натисканні. На більш пізніх стадіях, зокрема у фазу інволюції, може визначатися зміна кольору до лілового та поява ділянок здорової шкіри на

поверхні осередку [99]. Водночас підшкірні гемангіоми мають прояви пухлиноподібних утворень із м'яко-еластичною консистенцією. Шкіра над ними зазвичай не змінена та має ціанотичний відтінок, може мати видимі капілярні судини. Змішані гемангіоми об'єднують прояви поверхневого та глибокого типів [324]. Діагностично значущими у цьому випадку можуть бути фотографії пацієнтів молодшого віку, з метою оцінки фізикальних характеристик та анамнезу розвитку осередку ураження [277].

На сьогодні немає універсального лабораторного дослідження для діагностики чи визначення тактики лікування ІГ. Дослідження васкулоендотеліального фактору росту, фактору росту фібробластів- β та ММП в сечі можуть застосовуватися як маркери проліферації та диференціації ІГ [321].

Визначення транспортеру глюкози 1-го типу можливе при біопсії чи видаленні гемангіоми. Проліферуючі та інволютуючі ІГ позитивні до цього маркеру, тоді як інші шкірні судинні новоутворення, мальформації та нормальна шкіра – негативні, що робить це дослідження високочутливим і специфічним гістологічним підтвердженням ІГ [116, 321].

Одним із неінвазивних інструментальних методів діагностики може бути інфрачервона термографія (ІЧТ). Даний метод (запис та аналіз інфрачервоного випромінювання в діапазоні 7,5 – 13 μm) застосовується для діагностики судинної функції, судинної патології, низки онкологічних процесів, зокрема меланоми, раку молочної залози та гемангіом новонароджених [72]. Проте автори додають, що застосування методу має певні обмеження. Так, ІЧТ не визначає перфузію кількісно, так як реєструє випромінювання від усіх джерел. Помилкові дані можна отримати у пацієнтів із хворобою Рейно чи у пацієнтів після холодової проби.

Kagami et al. [160] та Burkes et al. [72] у своїх дослідженнях показали, що інфрачервона термографія дозволяє визначити проліферативний потенціал ІГ. Так, у 75 % обстежених дітей поверхнева температура ІГ була вища за 37,4 °C.

Згідно з Moyakine et al. [211] на даний час питання щодо потреби в лікуванні ІГ вирішується суб'єктивно лікарем та батьками. Проте були розроблені декілька методик для оцінки важкості перебігу процесу, зокрема за допомогою шкали важкості гемангіоми (ШВГ) – Hemangioma Severity Scale (HSS) [136, 214] і шкали активності гемангіоми (ШАГ) – Hemangioma Activity Score (HAS) [152, 153].

Janmohamed et al. [153] повідомляють, що ШАГ дозволяє оцінити активність ІГ шляхом визначення наявності припухлості та виразок, динаміки забарвлення від яскраво-червоного у проліферативній фазі до синюшного чи пурпурного у фазі інволюції. Водночас, ШВГ оцінює як суб'єктивні (біль, спотворення тощо), так і об'єктивні показники (розмір, положення, асоційовані аномалії та ускладнення) [153]. Проте, на думку Semkova et al. [254], оцінювання ІГ за шкалами активності та важкості гемангіоми, незважаючи на певну ефективність, має дещо суб'єктивний характер, щонайменше з огляду на те, що лікар може неточно визначити колір осередку і, таким чином, змінити кінцевий бал. Останній може суттєво вплинути на формування подальшої тактики діагностики та лікування пацієнта. Тому дані ШАГ і ШВГ можуть використовуватися як додаткові у прийнятті рішення щодо лікування гемангіоми і його виду [136, 152]. Пацієнтів, які мають ускладнення або бал за ШВГ більший ніж «6», рекомендовано направляти до спеціаліста [251].

Léauté-Labrèze et al. [179] пропонують використання реферативної шкали лікарями загальної практики для визначення показань спрямування дітей з гемангіомами до спеціалістів. Для оцінки ефективності лікування деякі автори рекомендують використовувати оцінку клінічних змін за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [250, 301].

Автори [254] вказують, що низку додаткових симптомів, таких як виразкові процеси, телеангіоектазії та інші, не внесено до загальноприйнятих шкал. На їхню думку, на даний час необхідно розробити один комплексний підхід до оцінювання перебігу ІГ.

З інструментальних методів найбільш ефективними, неінвазивними та придатними до диференційної діагностики гемангіом та інших судинних аномалій вважаються ультразвукова діагностика (УЗД) [4, 84, 248] та магніто-резонансна томографія (МРТ) [4, 172, 204].

Rotter et al. [248] наголошують на ефективності УЗД з огляду на неінвазивність, простоту методу і точну оцінку розміру осередку, товщини та обсягу пухлини. Крім цього, УЗД дозволяє оцінити ступінь ураження шкіри та анатомічних структур і васкуляризацію пухлини. Оцінка розміру пухлини є необхідною для визначення динаміки процесу, зокрема об'єму, діаметру пухлини чи її глибини [5, 127, 248].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є методом вибору для визначення локалізації та поширеності шкірних та позашкірних гемангіом, який допомагає у проведенні диференційної діагностики з іншими судинними утвореннями з повільним кровотоком [4, 170, 299]. Гемангіома може мати ізоденсивний або гіподенсивний сигнал на T1 зображеннях та підвищений на T2 зображеннях. З інволюцією на T2 зважених зображеннях у пухлині виявляється фіброзно-жирова інфільтрація у вигляді фокусів високої інтенсивності [324]. Інволютуюча гемангіома має ознаки схожості до утворень з повільним кровотоком (венозних мальформацій) [116, 122, 321].

Згідно з Menarase et al. [204] магнітно-резонансна томографія та магнітно-резонансна ангіографія є першочерговим діагностичним методом для проведення емболізації судин, діагностики РНАСЕ-синдрому та уражень очної ділянки [172].

Біопсію застосовують у випадку, якщо діагноз залишається не встановленим після проведеного обстеження [70, 122]. При гістологічному дослідженні можна визначити стадію розвитку гемангіоми за допомогою тесту на тканинно-специфічні імуногістохімічні маркери (GLUT-1, мерозин, Fc-гамма-RII, Lewis Y антиген тощо), які можуть допомогти у диференціюванні її від інших судинних новоутворень і мальформацій, таких як вроджена гемангіома, капошиформна гемангіоендотеліома, китицева

ангіома або піогенна гранульома. Останні не будуть позитивними до цих антигенів [240, 281, 282, 321].

Лікування гемангіом проводиться як консервативно, так і хірургічним шляхом [89].

План лікування має бути індивідуальним і залежати від клінічної ситуації з урахуванням віку пацієнта, локалізації, поширеності, фази розвитку гемангіоми, наявності ускладнень або їхніх ризиків, швидкості зростання гемангіоми і технічних можливостей клініки [40, 47, 324]. Оскільки на даний час не розроблений універсальний підхід і стандарт лікування, придатний для всіх пацієнтів, часто потрібний мультидисциплінарний підхід для досягнення найкращого результату [3, 132, 297, 324].

Так, згідно з даними Abraham et al. [47], у «Протоколі лікування гемангіом новонароджених» [117] визначено такі пріоритетні завдання у лікуванні гемангіом:

1. Попередження або ліквідація погрозуючих життю ускладнень або функціональних розладів.
2. Попередження розвитку деформацій, зменшення психологічного стресу для пацієнта та його родини.
3. Уникнення агресивних або згубних втручань у випадках, де прогноз може бути кращим при відсутності лікування.
4. Попередження або лікування виразкового процесу, рубцювання, інфекції та болю.

За даними Frieden et al. [117] аналіз втручань при гемангіомах виявив незначну кількість ретельно продуманих клінічних досліджень, що не дозволяє чітко визначити один, найкращий спосіб лікування [219].

Клінічно придатні терапевтичні методи впливу на ПГ засновані на системному і локальному застосуванні стероїдів [52, 200, 279], β -адреноблокаторів [6, 125, 138, 140, 147, 155, 204, 249, 253, 258, 276, 303], цитостатичних імуномодулюючих препаратів [87, 200, 279, 323], склеротерапії

та емболізації [44, 177, 267], лазеротерапії [78, 190, 193, 200, 262], компресійній терапії [97, 208, 263], хірургічному видаленні як окремому способі, так і в мультимодальній терапії та при інтервенційних радіологічних техніках [31, 204, 177, 193, 215, 234, 271, 297], які застосовуються не часто.

Хірургічне видалення гемангіом на сьогодні не є першочерговим методом вибору та може бути обраним при функціонально- або життєпогрожуючих гемангіомах, коли медикаментозна терапія неспроможна або не переноситься дитиною, у випадках утягнення в процес критичних зон та поширених гемангіом волосистої частини голови [291, 324].

Рубець, який залишається після виразки, буває більш вираженим ніж після хірургічного видалення, що є одним із показань для ранньої резекції гемангіоми. Саме гемангіоми волосистої частини голови мають схильність до утворення виразки, що викликає алопецію. До того ж шкіра голови немовляти є більш мобільною, що полегшує закриття дефекту, у порівнянні з більш старшим віком [201].

Видалення гемангіоми може бути виконане у наймолодшому віці, якщо зрозуміло, що дитина потребуватиме цього для усунення резидуальних змін. Хірургічна корекція також може використовуватись як лікування першої лінії при локалізаціях ІГ з низьким ризиком косметичних проблем у подальшому (скальп, шия, невидимі ділянки тіла, тулуб) [227, 271, 291].

Хірургічне видалення інволютуючих гемангіом проводиться досить часто, оскільки вони є причиною появи шкірних дефектів [31, 291]. Значні косметичні та функціональні ускладнення можуть бути спричинені атрофічними та гіпертрофічними рубцями, атрофованою та пухлиноподібною фіброзно-жировою тканиною [227]. Переваги видалення на стадії пізньої інволюції полягають у зниженому ризику кровотечі і потенційно меншому обсязі утворення. Проте видалення великого обсягу фіброзно-жирової тканини може спричинити деформацію оточуючих тканин [53, 142, 324].

Хірургічне видалення проліферуючих гемангіом потенційно небезпечно через ризик кровотечі та пошкодження вітальних структур, зокрема в ділянці

голови та ший. Певні переваги раннього видалення полягають у врятуванні життя, збереженні зору та зменшенні патологічних ефектів, асоційованих з впливом утворень [59, 117].

Кріохірургія та склеротерапія рідко використовуються у зв'язку з непереконаливим ефектом, слабкою контрольованістю глибини впливу, ймовірністю утворення рубців та пігментації. Радіоізотопна терапія може призвести до атрофії шкіри, контрактур, гіперпігментації, гіпопігментації або втрати волосся [324].

На думку деяких авторів [77, 90, 268] лазерна хірургія доречна у лікуванні як проліферативних, так і резидуальних гемангіом.

Імпульсний лазер на барвниках (PDL) з успіхом використовується при капілярних мальформаціях. Його використання в лікуванні проліферуючих ПГ залишається суперечливим, так як описано погіршення результату у вигляді утворення виразок і рубцювання [176]. Після циклу процедур у пацієнтів зменшується почервоніння, але вони мають високу частоту атрофії та гіпопігментації шкіри. Застосування PDL обмежується проникною здібністю лазерного променя (1 мм), до того ж немає рекомендацій щодо параметрів їхнього використання [303]. Але є кілька досліджень, в яких описано позитивний ефект при лікуванні гемангіом, ускладнених виразками, за допомогою PDL лазера у поєднанні з іншими методами лікування. У даних пацієнтів відзначена швидка реепітелізація та зменшення болю [164, 221, 284].

Деколи при глибоких або комбінованих гемангіомах перебіг виразкового процесу на фоні лазеротерапії може погіршитись [232].

До інших типів лазеру, що зарекомендували себе як ефективні в лікуванні гемангіом, належать імпульсний неодимовий лазер (pulsed Nd:YAG), двочастотний неодимовий лазер (frequency-doubled Nd:YAG) і KTP лазер. Вуглецево-кислий лазер рідко застосовується при гемангіомах дихальних шляхів [182]. Кожен із цих лазерів має особливі переваги та обмеження у зв'язку з глибиною проникнення, абсорбцією шкіри хромофорів і калібру судин, на які здійснюється вплив. Ускладнення також у значній мірі

залежать від параметрів впливу, умов і локалізації лікування [54, 114].

На сьогодні лікування лазером (PDL) може бути застосовано для лікування непроліферуючих поверхневих утворень критичних локалізацій, виразок в мультимодальній терапії та персистуючих, постінволютивних телеангіоектазій [143, 182]. Використання лазера не рекомендується в проліферативну фазу через високий ризик утворення виразок, атрофічних рубців, гіпопігментації [102].

Кортикостероїди ефективні у лікуванні гемангіом як у вигляді аплікацій (при поверхневих гемангіомах), так і при внутрішньопухлинному застосуванні. Для внутрішньопухлинного введення використовуються у дозі 2 – 3 мг/кг маси тіла на одне введення, курсом у 2 – 4 ін'єкції [216, 236].

Стероїди пригнічують васкулогенез у ІГ, до того ж проявляють антагонізм до естрогену та його стимулюючого ефекту на інсуліновий фактор росту 1-го типу (IGF-1) [128].

Чутливість при локальному призначенні досягає 94,5 %. Місцеве застосування кортикостероїдів має таку саму відповідь, як і системне, але з меншими несприятливими ефектами [324]. Вони зменшують розмір або сповільнюють зростання локалізованих і поверхневих шкірних ІГ і можуть бути альтернативою системній терапії при утвореннях з низьким ризиком ускладнень [130, 250].

При місцевому призначенні іміквімоду 5 % відзначено покращення з боку гемангіом у малій серії неконтрольованих досліджень. Найкращий ефект застосування іміквімоду спостерігався при поверхневих ІГ у порівнянні зі змішаними утвореннями переважно стосовно кольору. Місцеві ускладнення були у вигляді набряку, утворення струпу і рубців з гіпопігментацією. Локальні побічні ефекти та незначна терапевтична відповідь зробила іміквомід непридатним для застосування [100].

З хіміотерапевтичних препаратів, для місцевого лікування судинних аномалій, найчастіше місцево використовують блеоміцин А5. Застосування його показане при гемангіомах ≤ 3 см у дозі, що не перевищує 2 мг на одну

ін'єкцію. Ускладненнями при цьому виді лікування можуть бути алергічні реакції і легеневий фіброз [323].

Локальне застосування тимололу може бути безпечним при ускладнених і неускладнених гемангіомах з такою самою ефективністю, як і системне лікування β -адреноблокаторами, хоча клінічний ефект при системному застосуванні настає значно раніше [64, 67, 237].

Спостерігалась повна регресія поверхневих і глибоких новоутворень при лікуванні тимололом малеату 0,5 % [226, 325].

Місцеве застосування тимололу малеату 0,5 % у вигляді розчину і гелю призводить до зменшення розмірів, щільності та зміни кольору поверхневих гемангіом [100]. У дослідженнях встановлено присутність препарату в сироватці крові та сечі, але в концентрації, що не спричинює системну дію [295]. Враховуючи це, не рекомендовано комбіноване системне застосування β -адреноблокаторів з місцевим у недоношених дітей через можливий розвиток непередбачуваних ефектів у зв'язку з неконтрольованою концентрацією препаратів у сироватці крові [123, 296, 325]. При локальній терапії не спостерігається побічних дій, як при системному призначенні. Абсорбція препарату може підвищуватись при лікуванні гемангіом, ускладнених виразками. Це треба брати до уваги і проводити моніторинг пульсу через 2 – 4 години після нанесення препарату, особливо у недоношених дітей, або призначати системне лікування з відповідним обстеженням [239, 295].

Згідно з даними Zheng et al. [325] підтверджено, що локальне застосування тимололу є більш ефективним і має менше несприятливих наслідків, ніж лікування лазером.

Системна терапія пропранололом використовується з 2008 року, коли С. Lèautè-Labréze [181] вперше зробила повідомлення про випадково виявлену інволюцію гемангіоми у дитини дев'яти місяців, яка отримувала лікування пропранололом з приводу гіпертрофічної кардоміопатії.

Механізм його дії на гемангіому до кінця не вивчений, та є декілька припущень, що полягають у вазоконстрикції, зниженні експресії VEGF, bFGF,

апоптозі ендотеліальних клітин капілярів [93, 115, 146, 189], пригніченні продукції оксиду азоту та регуляції ренін-ангіотензинової системи [155].

Пропранолол широко застосовують з огляду на менший спектр побічних дій, ніж у інших препаратів, що призначають для системної терапії [31, 159, 180, 202, 209]. Клінічно відмічається швидке припинення зростання гемангіоми, посвітління кольору, розм'якшення та загоєння поверхневих виразок [233, 244, 275].

У США FDA затвердило застосування пропранололу гідрохлориду для лікування гемангіом. Згідно з діючим протоколом його використання показане для лікування проліферуючих ІГ у дітей віком від 5 тижнів до 5 місяців, які потребують системної терапії [159, 205, 209].

Доза пропранололу гідрохлориду становить 1 – 3 мг/кг/добу, що ділиться на два або три прийоми. Але чітко визначених і безпечних протоколів для призначення та моніторингу не існує, що обумовлює велику кількість рекомендацій [66, 106, 123, 124, 139, 167, 183].

Prasad et al. [235] зазначають, що застосування пропранололу у знижених дозах (1 – 1,5 мг/кг/добу) безпечно та ефективно в лікуванні гемангіом. Якщо немає ініціальної клінічної відповіді при призначенні низьких доз, то їх підвищення (до 3 – 4 мг/кг/добу) також не призведе до появи ефекту лікування.

Найбільш серйозні побічні ефекти при застосуванні пропранололу гідрохлориду це брадикардія та гіпотензія. Інші побічні ефекти представлені бронхоспазмом (особливо у пацієнтів з реактивними захворюваннями дихальних шляхів), гіпоглікемією, застійною серцевою недостатністю, нудотою, блюванням, спастичними болями у животі [66, 154, 202, 217, 257]. Проявами впливу на нервову діяльність дитини можуть бути депресія, порушення сну, нічні кошмари, сомноленція, зниження пам'яті, погіршення можливості навчання тощо [42, 135, 178, 278].

Автори [157, 278] додають, що вплив на нервову систему пояснюється ліпофільністю препарату і переходом через гематоенцефалічний бар'єр. Для вирішення цієї проблеми дослідники пропонують застосування гідрофільного

селективного β_1 -адреноблокатора атенололу.

Деякі дослідники стверджують, що тільки у 8 % дітей визначається наявність побічних ефектів пропранололу та його застосування не впливає на нервовий розвиток [126, 176, 212, 213].

Тривалість лікування складає від 6 до 13 місяців. Рецидиви зростання гемангіом після відміни препарату сягають 10 – 25 % [169, 256]. За даними інших авторів [304] тривалість лікування може сягати 24 місяців.

Chang et al. [84] повідомляє, що на даний час не встановлені об'єктивні показання до припинення лікування пропранололом.

За даними Kagami et al. [160] із 51 пацієнта з ІГ у 3 випадках визначалося повторне зростання гемангіом після 20-місячного віку. Автори зазначають, що у 3 випадках осередок ІГ за 25 тижнів лікування пропранололом не показав повної інволюції.

На даний час залишається недостатньо вивченим механізм продовження процесу зростання ІГ після лікування пропранололом [173]. Автори [160] пов'язують це з відомими поліморфізмами цитохрому P450, ферменти якого елімінують пропранолол, зокрема ізоферменту CYP2D6. Крім цього, достовірними предикторами продовження зростання ІГ після завершення лікування вважають розмір осередку ІГ $> 50 \text{ см}^2$, жіночу стать, глибокі дефекти та ранню відміну лікування. Також зазначається, що рецидивне зростання може спостерігатися після 21-місячного курсу лікування пропранололом [272].

З цього виходить, що проведення генетичного тестування пацієнтів може бути доцільним з огляду на необхідність оптимізації лікування та зменшення побічних ефектів і потребує подальшого вивчення та дослідження [218].

Пероральний прийом кортикостероїдів у дозі 2 – 5 мг/кг/добу історично був основою терапії гемангіом. Тривалість курсу складає 1 – 4 місяці і залежить від віку дитини, характеру зростання гемангіоми, відповіді на лікування та наявності побічних ефектів [173].

Ren et al. [244] зазначають, що системна терапія гемангіом

кортикостероїдами показує ефективність у 30 – 60 % випадків і має значну кількість побічних ефектів. Деякі з них можуть бути достатньо важкими, зокрема розвиток гіпертонії чи гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії.

У систематичному огляді літератури виявлено 10 серій випадків (184 пацієнтів), у яких застосовано системне лікування гемангіом кортикостероїдами. Рівень відповіді був 84 % (від 60 % до 100 %). При рандомізованому контрольованому дослідженні встановлено, що кращий ефект досягнуто у групі, де приймали преднізолон перорально (2 мг/кг/добу), ніж у групі, де була призначена пульстерапія метилпреднізолоном внутрішньовенно (30 мг/кг/добу на кожні три доби) протягом трьох місяців у віці 3 місяці та 1 рік [157, 244]. Зазначено, що характерні несприятливі ефекти системного застосування кортикостероїдів полягають у розладах з боку шлунково-кишкового тракту, порушенні сну, кушингоїдному типі зовнішності, пригніченні функції надниркових залоз, імуносупресії, гіпертензії, демінералізації кісток, кардіоміопатії, тимчасовій затримці росту [173].

Рекомбінантний інтерферон- α (IFN- α), інгібітор ангиогенезу також успішно використовується у лікуванні гемангіом. Дія його пов'язана зі зниженням VEGF і bFGF в гемангіомі та в крові [200, 228, 279]. Він призначається у підшкірних ін'єкціях у дозі 3 млн Од/м²/добу. Несприятливими ефектами є гарячка, дратливість, слабкість, транзиторна нейтропенія, підвищення печінкових ферментів і спастична диплегія у новонароджених і дітей молодшого віку, в деяких випадках незворотно. Даний препарат не рекомендовано застосовувати у дітей віком до 9 місяців [200].

У пацієнтів з ускладненими гемангіомами розміром більше 5 см, не чутливих до пропранололу, можливе системне використання хіміотерапевтичного препарату – вінкристину у дозі 1,0 мг/м² кожні два тижні. Проводяться 2 цикли лікування в стаціонарних умовах, кожен цикл лікування становить 12 тижнів. До побічних ефектів вінкристину відносяться закрепи, нейропатія, імуносупресія і алопеція. Наявність нейротоксичності лімітує використання даного препарату [323].

Таким чином, у теперішній час не існує єдиної схеми лікування гемангіом у дітей, що вказує на необхідність пошуку об'єктивних критеріїв призначення того чи іншого методу лікування.

1.5. Процеси апоптозу та їхній зв'язок з регресією гемангіоми

Апоптоз – складний, мультифакторний, багатофазний процес. Він цитотоксичним шляхом спричинює загибель клітини для елімінації зруйнованих, старих або мутантних клітин. Цей процес у фізіологічному стані забезпечує протипухлинний захист організму [141, 150, 231, 279, 312, 322]. Патофізіологічні механізми апоптозу – це низка шляхів сигналіngu. Активація процесів апоптозу реалізується зовнішніми та внутрішніми каспаза-медійованими шляхами. Активація ефекторних каспаз формує морфологічні та біохімічні зміни в клітинах [2, 141, 150, 231, 279, 322].

Серед молекулярних механізмів апоптозу досліджено три основні шляхи: мітохондріальний (Bcl-2-залежний), ліпідний шлях і Fas-залежний (через «рецептори смерті») [8, 41, 120].

На першому етапі відбувається ініціація і трансдукція проапоптичного сигналу. В якості індукторів запрограмованої загибелі можуть виступати самі різні фактори, наприклад, білкові продукти протоонкогенів, молекули-ліганди мембранних рецепторів смерті, цитотоксичні лікарські препарати, радіація, віруси та інші [229]. Існує велика кількість білків, що беруть участь в апоптозі. У наступній, ефекторній, фазі відбувається активація каспазної системи клітини (ця фаза об'єднує всі шляхи запуску апоптозу). У фазі деградації має місце безпосередньо деструкція клітинного матеріалу. Відомо щонайменше два рецептори, які приймають сигнали до розвитку апоптозу – Fas (CD95) і рецептор для ФНП I типу (p55) – TNFR-1 [120, 150, 165].

Онкоген Bcl-2 (B-клітинний лімфома-2 онкоген) локалізується на зовнішній мембрані мітохондрій та захищає клітину від апоптотичних стимулів. За надмірної експресії він також затримує активацію апоптозу

протипухлинними препаратами [198]. Sun et al. [266] наголошують, що індукція апоптозу в ендотеліоцитах гемангіоми відбувалася за зниження концентрації Bcl-2 та збільшення концентрації Bax (Bcl-2 асоційований протеїн X) [298].

Достатньо вивчений механізм Fas-опосередкованого апоптозу CD95-позитивних клітин [35, 165, 283]. Fas є мембранним рецептором із сімейства фактору некрозу пухлин [120, 133, 163, 171, 260, 283]. Для активації цього шляху апоптозу необхідна взаємодія Fas-рецептора, презентованого на мембрані Fas-позитивних клітин і Fas-ліганда (FasL). Дана взаємодія Fas з його лігандом FasL (FasL/CD95L) регулює низку фізіологічних і патологічних процесів опосередкованих через запрограмовану загибель клітини [310].

Було визначено, що FasL експресується на активованих T- і NK-клітинах [2, 8, 283], у лімфоїдній та нелімфоїдній нормальній та злоякісній тканинах [35, 229]. Експресія FasL значною мірою обмежена переважно активованими T-клітинами. Останнє обумовлено тим, що на активованих T-клітинах, система Fas/FasL є медіатором індукованого апоптозу, який елімінує дані клітини після імунної відповіді [165]. Зв'язок з пухлинними процесами полягає у формуванні T-клітинної цитотоксичності, медіатором якої також є система Fas/FasL [283].

Було визначено, що Fas відіграє роль у розвитку, прогресії та імунітеті пухлин, крім цього, у відповіді пухлини на протиракову терапію [35, 229]. Цей білок існує у двох формах: нерозчинній (мембранозв'язаній Fas/FasL) і розчинній (сироватковій, sFas/sFasL), що відщеплюється від клітини за допомогою металопротеїнази [194, 207]. Розчинна форма людського FasL зберігає свою активність. Низка зовнішніх та внутрішніх факторів можуть впливати на ступінь експресії Fas, зокрема інфекції, медикаменти, цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни 7, 1, 1 β та оксид азоту) [2, 26, 191]. Підвищення інтенсивності процесів апоптозу обумовлено активністю мембранного Fas-рецептору. Так, sFasL є протеолітичним продуктом дезінтеграції FasL і його концентрація може бути пропорційна інтенсивності

процесів апоптозу [229]. Точний механізм взаємодії між мембранною і розчинною формами Fas та FasL (sFas, sFasL) залишається невідомим [49]. Було зроблено припущення, що розчинний Fas має пригнічуючий ефект на Fas/FasL-опосередкований апоптоз і відображає системний апоптоз [108, 133, 191].

При дослідженні тканини гемангіоми виявлено клітини, що експресують Fas і FasL, кількість яких значно зростає у пізню проліферативну фазу та ранню стадію регресії. Встановлена значна кореляція між експресією Fas і FasL [305].

Механізм індукції апоптозу β -адреноблокаторами на даний момент достовірно не вивчений [261], проте визначені деякі шляхи реалізації апоптотичних змін під дією даної групи ліків [111, 245, 300, 307, 313]. Певні дослідження показують ефективність застосування β -адреноблокаторів у лікуванні низки новоутворень, зокрема пухлин печінки [174]. Так, Wang et al. [293] зазначають, що блокада β -адренорецепторів зменшує метастазування, розвиток, частоту рецидивів [58] та ризик смертності за деяких типів солідних раків (раку грудної, щитоподібної залози, простати, прямої кишки та печінкові метастази тощо).

Wnęk et al. [298] у своїх дослідженнях припускають, що пропранолол при лікуванні гемангіом запускає зміни в експресії вибіркового фактора, що регулюють апоптоз. Підвищення Вах і каспази-3 і зменшення проценту Bcl-2-реактивних клітин у лікованих пацієнтів вказує на інтенсивний апоптоз. Дані автори припускають, що β -адреноблокатори можуть бути використані для індукції апоптозу не тільки клітин гемангіоми.

Kaneko et al. [161] додають, що ефективність пропранололу при оральному застосуванні для лікування ІГ безперечна [111, 174, 200, 246, 307], проте на даний момент остаточно не вивчений механізм його дії [155, 244, 285]. Гіпотетичні міркування полягають у тому, що пропранолол викликає перичит-медійовану вазоконстрикцію [81, 155, 185], пригнічує проліферацію судинних ендотеліоцитів, васкулогенез і катехоламін-індукований ангіогенез, посилює апоптоз та інактивує ренін-ангіотензинову систему [65, 93, 155, 156]. Tamez et al. [280] додають, що β -адреноблокатори впливають на

активність РААС шляхом пригнічення продукції реніну в нирках, що знижує кількість ангіотензину II та VEGF [238, 318]. Brohée et al. [71] додають, що β -адреноблокатори знижують фосфатидат-фосфатазну активність ліпідів, що, можливо, пояснює здатність до інгібування процесів аутофагії.

Xu et al. [308] досліджували ефекти тромбоспондину-1, який проявляє антиангіогенні ефекти за допомогою гомологічного колагену в центральній частині молекули. Запуск процесів апоптозу ґрунтується на залученні тромбоспондину-1/CD36, зокрема активації протеїнтирозинкінази p59fyn, p38 мітоген-активованої протеїнкінази, каспази-3 [156, 279] та Fas/Fas ліганду. Застосування пропранололу для лікування раку шлунку показало пригнічення процесу росту шляхом зменшення активності ЯФ-кВ та подальшого зниження експресії VEGF [81, 145, 322], циклооксигенази-2 та ММП.

Згідно з Cavalheiro et al. [81] інгібування ангіогенезу гемангіом пропранололом проходить шляхом інактивації екстрацелюлярної сигнал-пов'язаної кінази та мітоген-активованої протеїнкінази [238, 267].

Індукція апоптозу пропранололом також визначалася в ендотеліоцитах умбілікальної вени людини. Можливим механізмом пригнічення проліферації визначили інгібіцію тубулогенезу та секреції ММП-9, що показує селективність пропранололу відносно проліферації та апоптозу різних типів клітин [230].

1.6. Прогнозування в медицині. Системи підтримки прийняття рішень лікарем

Використання інформаційних технологій в охороні здоров'я є сучасною тенденцією всього світу [113]. За допомогою інформаційних систем вирішуються завдання оброблення значних обсягів інформації, її систематизації, створення аналітичних оглядів, прогнозування перебігу та результату лікування захворювань, підтримки прийняття рішень лікарем

щодо вибору оптимальної тактики ведення хворих, особливо у складних клінічних ситуаціях [28, 42, 79, 314]

У медицині важливим моментом є виявлення певних закономірностей перебігу захворювання, що сприяє правильній діагностиці, обранню відповідної лікувальної тактики, надає можливість спрогнозувати результат лікування. Обробити велику кількість інформації в умовах обмеження часу лікарю-клініцисту буває достатньо важко, що робить актуальним розробку та впровадження систем підтримки прийняття рішень (СППР).

Необхідність у використанні сучасних СППР лікарем зумовлена великою кількістю інформації, яка є результатом ретельного обстеження хворого, використання лабораторних та інструментальних методів діагностики, потребами в обробленні великих масивів клінічної інформації в умовах браку часу, особливостями надання спеціалізованої допомоги хворим, які мешкають на відстані від медичних центрів, необхідністю моніторингу стану пацієнтів з хронічними захворюваннями тощо [206].

Зазвичай СППР – це комп'ютерні системи, які шляхом збору та аналізу великої кількості інформації можуть ефективно впливати на процеси прийняття рішень. У невідкладній хірургії, наприклад, прийняття медичних рішень достатньо часто відбувається в умовах значного дефіциту часу та швидкої динаміки перебігу захворювання [27, 33, 269].

Слід зазначити, що особливу роль СППР відіграють в експериментальній та клінічній хірургії, оскільки дозволяють провести диференційну діагностику та обрати відповідне лікування у складних випадках, оцінити ефективність прийнятих рішень незалежно від виразності клінічних проявів хвороби, врахувати наявність супутніх захворювань, провести аналіз динаміки патологічного процесу та оцінку стану хворого в режимі реального часу [33].

За даними сучасної літератури на вибір методу лікування гемангіоми впливають такі її характеристики, як розмір, локалізація, морфологічний тип [134, 211]. Моделі лікування гемангіоми як медикаментозна, так і хірургічна мають варіабельність, що є проявом відсутності єдиного підходу [118, 241].

Аналіз сучасної літератури показав, що оцінка ефективності лікування, зазвичай, основана на аналізі результатів лише одного з методів або на порівняльному аналізі двох методів лікування. Найбільш поширеним методом оцінювання є визначення змін розміру та зовнішнього виду гемангіоми [294], або використовуються дані УЗД [248]. В інших роботах ефективність лікування гемангіоми оцінюють за показниками шкал [251].

У сучасних рекомендаціях щодо лікування гемангіом існують певні суперечності, які стосуються показань, режимів, дозування препаратів і особливостей моніторингу стану хворого [199].

Встановлено, що лікування ІГ у проліферативну фазу дозволяє досягнути найкращого результату [91].

За сучасними уявленнями прогнозування перебігу гемангіоми, а також її чутливості до різних методів лікування, може бути засноване на використанні сироваткових біомаркерів [158, 264, 273, 302], на результатах клінічних спостережень окремих типів гемангіом [105, 111], особливостях її локалізації [87, 258], наявності генетичних факторів [223].

На думку Yamashita et al. [311] визначення варіабельності біомаркерів, які можуть вказати на тенденцію до зростання гемангіоми, є дуже важливим.

Висновки за розділом:

1. Інфантильні гемангіоми становлять актуальну клінічну проблему з огляду на достатню поширеність та наявність низки ускладнень, які можуть призвести до стійкого косметичного і функціонального дефекту чи до розвитку станів, що загрожують життю. Переважна локалізація гемангіом – це голова, лице, шия, верхні та нижні кінцівки, тулуб. Деякі локалізації можуть обумовлювати розвиток серцевої та дихальної недостатності, естетичних і фатальних ускладнень.

2. Найбільш інформативними методами діагностики ІГ є ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія та інфрачервона термографія. До неінструментальних методів оцінювання стану ІГ відносяться діагностичні шкали, застосування яких дозволяє проводити не

тільки первинну діагностику, а й подальшу оцінку ефективності лікування. Коректна первинна і подальша діагностична оцінка дозволяють вчасно та за показаннями почати або змінити процес лікування.

3. Наявні терапевтичні тактики щодо ІГ полягають у переважному застосуванні β -адреноблокаторів, зокрема пропранололу і тимололу. Досліджується ефективність різних шляхів введення препаратів. Є переконливі дані відносно ефективності комплексної терапії β -адреноблокаторами із мінімальними чи зовсім відсутніми побічними кардіологічними ефектами. Проте потребує подальшого дослідження механізм дії, ефективність різних комбінацій препаратів та шляхів їхнього введення.

4. Активність ІГ протягом різних фаз розвитку дозволяє коректно визначити стадію захворювання, прогноз та лікувальну тактику. Незважаючи на визначення певних біомаркерів розвитку ІГ і апоптотичної активності в різні фази, наявні дані іноді мають суперечливий характер, і специфічні показники вивчені недостатньо, що обумовлює актуальність проведення подальшого дослідження.

5. Важливим є вивчення патогенетичної ролі біологічно активних речовин у пацієнтів із ІГ, які знаходяться на різних стадіях розвитку, та їхній зв'язок з особливостями клінічних проявів, що дозволить оптимізувати вибір лікувальної тактики на різних етапах процесу.

6. Різноманітність клінічних та морфологічних форм гемангіом, потребує розробки методів прогнозування їхнього перебігу на етапах як загальної, так і спеціалізованої клінічної практики для вибору індивідуального підходу у лікуванні з метою досягнення найкращого косметичного і функціонального результатів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Робота виконана на базі кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету в хірургічних відділеннях КЗОЗ Обласна дитяча клінічна лікарня № 1 м. Харкова у період з 2017 року по 2020 рік. Ретроспективний аналіз проведено з використанням даних історій хвороби дітей з гемангіомами, які лікувалися у хірургічних відділеннях Обласної дитячої клінічної лікарні № 1 м. Харкова у період з 2010 року по 2012 рік. Дітей групи порівняння було обстежено у КНП «Міська дитяча поліклініка № 14» Харківської міської ради у 2020 році.

Дослідження відповідає етичним нормам проведення наукових робіт згідно Хельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації, затверджено комісією з біоетики Харківського національного медичного університету, протокол № 6 від 04.10.2017 року.

В основу наукового дослідження покладено аналіз результатів обстеження та лікування 262 дітей. В групу дослідження увійшло 247 пацієнтів із зовнішніми гемангіомами різних локалізацій, з них 100 дітей – проспективної групи, які обиралися методом випадкової вибірки, 147 дітей – ретроспективної групи. Групу порівняння склали 15 умовно здорових дітей відповідного віку.

Критерії включення: діти віком від народження до шести років, що мали новоутворення з клінічними ознаками гемангіом зовнішньої локалізації, їхніх ускладнень та наслідків і не отримували попереднього лікування.

Критерії виключення: відсутність згоди на участь у дослідженні від представників дітей, недотримання призначеного методу і режиму лікування та обстеження, діти старше 6 років, діти з судинними мальформаціями, діти що мали важку супутню соматичну патологію, онкохворі.

Перед проведенням дослідження всіх представників дітей було детально проінформовано про його суть і можливі наслідки, після чого було підписано добровільні інформовані згоди на участь у дослідженні.

Серед обстежених були діти з гемангіомами, які раніше не отримували лікування, спостерігалися в інших лікувальних закладах і мали незадовільний косметичний результат самостійної трансформації гемангіоми.

Вибір груп порівняння за методами лікування у дослідній групі вважали недоцільним, у зв'язку з невстановленим патоморфологічним діагнозом, анатомічним різноманіттям гемангіом (неповторні розміри, глибина розповсюдження, локалізація), індивідуально обумовленою чутливістю до препаратів. У зв'язку з вищезазначеним розглядали, як перспективну, оцінку клініко-лабораторної динаміки у кожному окремо взятому випадку. Тому у дослідженні ефективність лікування визначали шляхом порівняння одержаних результатів з вихідним станом (baseline comparison) [1].

Виконання дисертаційної роботи було розділено на чотири етапи.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз стаціонарних карт хворих, яким проведено лікування з приводу гемангіом у КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова за період 2010 – 2012 рр. Метою даного етапу дослідження було оцінювання частоти трапляння різних морфологічних типів гемангіоми, порівняння результатів різних методів лікування, термінів його початку, а також визначення інформативності даних стандартної історії хвороби.

Другий етап полягав у клінічному та лабораторному обстеженні дітей з гемангіомами, що знаходились на лікуванні у КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова, та практично здорових дітей, що знаходились на обліку у КНП «Міська дитяча поліклініка № 14» Харківської міської ради з 2017 року по 2020 рік, батьки яких дали згоду на участь у дослідженні.

На третьому етапі проведено лікування дітей з гемангіомами за індивідуально призначеними методиками в залежності від віку дитини, активності зростання новоутворення, його розмірів і локалізації, наявності ускладнень і побажань батьків. Призначалася системна терапія β-блокаторами, місцеве лікування β-блокаторами, місцеве лікування β-блокаторами у поєднанні з компресійним впливом, місцеве лікування β-блокаторами у поєднанні з внутрішньопухлинним введенням кортикостероїдів,

внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів, хірургічне видалення. Проводилася динамічна оцінка ефективності лікування та зміни показників розчинної форми Fas і FasL у сироватці крові хворих з гемангіомою. Всі результати клінічних досліджень оброблено статистично. Проведена загальна оцінка ефективності запропонованих методів лікування та їхніх термінів.

На четвертому етапі розроблено моделі прогнозу перебігу та результату лікування гемангіоми різними методами. Визначено інформативні показники, які використано для розробки моделі прогнозу, проведено її випробування на клінічних даних та оцінювання її загальної точності. Проведено аналіз й узагальнення одержаних результатів, зроблено висновки і практичні рекомендації.

2.1. Клінічна характеристика пацієнтів з гемангіомами

У проспективну групу дослідження увійшло 100 дітей віком до 6 років, із зовнішніми гемангіомами різних локалізацій, які обиралися методом випадкової вибірки.

У таблиці 2.1 наведено розподіл дітей основної групи за статтю і віком.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів з гемангіомою за статтю та віком, (%)

Стать	Вік, місяці			
	0 – 6	7 – 12	13 – 36	37 – 72
Хлопчики (n = 32)	18 (56,0 ± 8,8)	10 (31,0 ± 8,2)* $\chi^2 = 4,06$	3 (9,0 ± 5,1)* $\chi^2 = 15,95$	1 (4,0 ± 3,5)* $\chi^2 = 21,63$
Дівчатка (n = 68)	44 (65,0 ± 5,8)	7 (10,0 ± 3,6)** $\chi^2 = 42,95$	15 (22,0 ± 5,0)** $\chi^2 = 25,18$	2 (3,0 ± 2,1)** $\chi^2 = 57,95$
Всього (n = 100)	62 (62,0 ± 4,9)	17 (17,0 ± 3,8) ¹ $\chi^2 = 42,37$	18 (18,0 ± 3,8) ¹ $\chi^2 = 40,33$	3 (3,0 ± 1,7) ¹ $\chi^2 = 79,34$

Примітки:

1. * – відмінності у частоті трапляння хлопчиків у віковій групі 0 – 6 місяців та інших групах достовірні ($p < 0,05$).

2. ** – відмінності у частоті трапляння дівчаток у віковій групі 0 – 6 місяців та інших групах достовірні ($p < 0,05$).

3. ¹ – відмінності у частоті трапляння дітей у віковій групі 0 – 6 місяців та інших групах достовірні ($p < 0,05$).

За даними таблиці 2.1 в основній групі дітей достовірно частіше ($\chi^2 = 25,92$; $p < 0,05$) траплялися дівчатка ніж хлопчики. Оцінювання ризику виникнення гемангіоми показало, що він у 4,5 разу вище у дівчаток ($OR = 4,52$; $p < 0,05$), ніж у хлопчиків, що відповідає даним літератури [105, 157].

Відомо, що частіше гемангіоми спостерігаються у дітей, які при народженні мали низьку масу тіла [51], тому було проведено аналіз розподілу дітей різної статі за цим показником (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл дітей за статтю і масою тіла при народженні, (%)

Стать	Маса тіла, г			
	< 1000	1001 – 1499	1500 – 2499	> 2500
Дівчатка (n = 68)	1 (1,5 ± 1,1)	-	6 (9,0 ± 3,5)	61 (89,5 ± 3,6)
Хлопчики (n = 32)	-	3 (9,0 ± 5,1)	4 (13,0 ± 5,9)	25 (78,0 ± 7,3)

За даними табл. 2.2 можна зазначити, що достовірна більшість дівчаток ($\chi^2 = 73,53$; $p < 0,05$) та хлопчиків ($\chi^2 = 42,25$; $p < 0,05$) мали масу тіла при народженні більшу за 2500 грамів, що відрізняється від даних сучасної літератури.

Розподіл дітей основної групи за статтю і терміном появи гемангіоми наведено у табл. 2.3, за даними якої можна зазначити, що частота виникнення гемангіом з народження або у віці від 2 тижнів до 8 тижнів в обох гендерних групах достовірно не відрізняється.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів з гемангіомою за статтю і терміном появи, (%)

Стать	Термін появи гемангіоми	
	з народження	у віці 2 – 8 тижнів
Хлопчики (n = 32)	19 (59 ± 8,7)	13 (41 ± 8,7)
Дівчатка (n = 68)	37 (54 ± 6,0)	31 (46 ± 6,0)
Всього (n = 100)	56 (56 ± 5,0)	44 (44 ± 5,0)

У табл. 2.4 наведено розподіл дітей за статтю і терміном початку зростання гемангіоми.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів з гемангіомою за статтю і терміном початку зростання гемангіоми, (%)

Стать	Термін початку зростання гемангіоми		
	з народження	у віці 2 – 4 тижнів	після 4 тижнів
Хлопчики (n = 32)	14 (44 ± 8,8)	14 (44 ± 8,8)	4 (12 ± 5,7)* $\chi^2 = 7,73$
Дівчатка (n = 68)	19 (29 ± 5,5)*	41 (60 ± 5,9) $\chi^2 = 13,94$	7 (10 ± 3,6)* $\chi^2 = 37,22$
Всього (n = 100)	33 (33 ± 4,7)* $\chi^2 = 9,82$	55 (55 ± 5,0)	11 (11 ± 3,1)* $\chi^2 = 43,78$

Примітка. * – відмінності у частоті трапляння початку зростання гемангіоми у віці 2 – 4 тижні та в інші терміни достовірні ($p < 0,05$).

За даними табл. 2.4 можна зазначити, що у хлопчиків в однаковій кількості випадків гемангіоми починають зростати з народження та у термін 2 – 4 тижні та достовірно у меншій кількості випадків – у більш пізній термін. У дівчаток достовірно більша ($\chi^2 = 13,94$; $p < 0,05$) кількість випадків початку зростання гемангіоми припадає на термін 2 – 4 тижня, причому ризик її появи у цей термін у 3,8 разу більший ($\chi^2 = 13,94$; $p < 0,05$), ніж при

народженні та у 13 разів більший ($\chi^2 = 37,22$; $p < 0,05$), ніж у більш пізній термін. У всій групі також найбільша кількість випадків появи гемангіоми припадає саме на термін 2 – 4 тижні від народження.

Абортивне зростання гемангіоми спостерігалось у 10 % дітей досліджуваної групи, серед них була достовірна більшість ($\chi^2 = 7,73$; $p < 0,05$) хлопчиків (7 хлопчиків і 3 дівчинки).

Клінічні ознаки гемангіом у 33 % дітей відмічалися при народженні та мали вигляд плям червоного кольору або сформованих утворень, у 55 % – з'являлися після другого тижня життя і до віку двох місяців. Клінічні прояви гемангіом залежали від глибини і розповсюдженості уражень. Поверхневі ураження характеризувалися наявністю плоских утворень або утворень, що підвищувалися над поверхнею шкіри, з горбистою поверхнею. Забарвлення коливалося від яскраво-червоного до лілового і ціанотичного. При натисканні відмічалось збліднення забарвлення. Краї новоутворень мали різноманітний характер. Підшкірні гемангіоми характеризувалися наявністю припухлості синього кольору з мінімальним капілярним судинним малюнком на шкірі або взагалі без шкірних змін. Змішані утворення мали як підшкірну частину, так і поверхневе ураження шкіри.

Результати розподілу дітей досліджуваної групи за статтю та глибиною уражень (згідно класифікації ISSVA 2018) наведено в табл. 2.5. Встановлено, що достовірно частіше ($\chi^2 = 32,65$; $p < 0,05$) в обох гендерних групах траплялися поверхневі гемангіоми, ніж глибокі. Третина дітей (31 – 35 %) мали змішану форму розповсюдження гемангіоми.

У табл. 2.6 наведено розподіл дітей проспективної групи за морфологією ураження. За її даними можна зазначити, що у досліджуваній групі достовірно частіше ($\chi^2 = 35,28$; $p < 0,05$) трапляються фокальні гемангіоми, ніж інші типи. Встановлено, що ризик виникнення фокальної гемангіоми у дітей у 6 разів вищий ($OR = 5,99$; $p < 0,05$), ніж інших типів. Мультифокальні гемангіоми траплялися достовірно частіше, ніж сегментарні ($\chi^2 = 10,01$; $p < 0,05$) та недиференційовані ($\chi^2 = 7,16$; $p < 0,05$).

Таблиця 2.5

**Розподіл пацієнтів за статтю та глибиною розповсюдження гемангіоми,
(%)**

Характеристика	Стать		Всього (n = 100)
	Хлопчики (n = 32)	Дівчатка (n = 68)	
Поверхнева	16 (50 ± 8,8)	36 (53 ± 6,1)	52 (52 ± 5,0)
Глибока	6 (19 ± 6,9)* $\chi^2 = 6,93$	8 (12 ± 3,9)* $\chi^2 = 47,97$	14 (14 ± 3,5)* $\chi^2 = 32,65$
Змішана	10 (31 ± 8,2)	24 (35 ± 5,8)	34 (34 ± 4,7)

Примітка. * – відмінності у частоті трапляння поверхневої та глибокої гемангіоми достовірні (p < 0,05).

Таблиця 2.6

Розподіл пацієнтів за статтю і морфологічним типом гемангіоми, (%)

Морфологічний тип	Стать		Всього (n = 100)
	Хлопчики (n = 32)	Дівчатка (n = 68)	
Фокальна	23 (72,0 ± 7,9)	48 (71,0 ± 5,5)	71 (71,0 ± 4,5)
Сегментарна	2 (6,0 ± 4,2)	2 (3,0 ± 2,1)	4 (4,0 ± 2,0)* **
Недиференційована	-	7 (10,0 ± 3,6)	7 (7,0 ± 2,6)* **
Мультифокальна	7 (22,0 ± 7,3)	11 (16,0 ± 4,4)	18 (18,0 ± 3,8)*

Примітки:

1. * – відмінності у частоті трапляння фокальної та інших типів гемангіом достовірні (p < 0,05).

2. ** – відмінності у частоті трапляння мультифокального типу та інших типів гемангіоми достовірні (p < 0,05).

У табл. 2.7 наведено розподіл дітей за статтю та розміром гемангіоми. Градацію проведено відповідно до ШВГ, враховано найбільший розмір гемангіоми. Можна зазначити, що в обох гендерних групах у 63 % випадків у дівчаток і 81 % – у хлопчиків гемангіоми мали найбільший поздовжній розмір в інтервалі від 1,1 см до 5,0 см.

Таблиця 2.7

Розподіл пацієнтів за статтю і максимальним розміром гемангіоми, (%)

Стать	Довжина, см		
	до 1,0	1,1 – 5,0	5,1 – 10,0
Дівчатка (n = 68)	9 (13,0 ± 4,1)* $\chi^2=35,99$	43 (63,0 ± 5,9)	16 (24,0 ± 5,2)* $\chi^2 = 21,82$
Хлопчики (n = 32)	3 (9,0 ± 5,1)* $\chi^2 = 33,36$	26 (81,0 ± 6,9)	3 (10,0 ± 5,3)* $\chi^2 = 33,36$

Примітка. * – відмінності у частоті трапляння гемангіом з максимальним розміром у інтервалі 1,1 – 5,0 см та в інших інтервалах достовірні ($p < 0,05$).

У табл. 2.8 наведено розподіл дітей за статтю та локалізацією гемангіоми (локалізацію вказано згідно ШВГ), за даними якої можна зазначити, що за частотою трапляння певної локалізації гемангіоми гендерні відмінності не виявлені. Найбільша кількість гемангіом (49 %) локалізувалися у дітей на тулубі та кінцівках, 26 % – на обличчі.

Таблиця 2.8

Розподіл пацієнтів за статтю та локалізацією гемангіоми, (%)

Локалізація	Стать		Всього (n=100)
	Хлопчики (n=32)	Дівчатка (n=68)	
Кінцівки, тулуб	14 (44,0 ± 8,8)	35 (51,0 ± 6,1)	49 (49,0 ± 5,0)
Грудна залоза	2 (6,0 ± 4,2)	2 (3,0 ± 2,1)	4 (4,0 ± 2,0)* $\chi^2 = 51,98$
Промежина	-	2 (3,0 ± 2,1)	2 (2,0 ± 1,4)* $\chi^2 = 58,14$
Скальп, шия	6 (19,0 ± 6,9)	12 (18,0 ± 4,7)	18 (18,0 ± 3,8)* $\chi^2 = 21,57$
Обличчя	9 (28,0 ± 7,9)	17 (25,0 ± 5,3)	26 (26,0 ± 4,4)* $\chi^2 = 11,29$
Слизова оболонка	1 (3,0 ± 2,7)	-	1 (1,0 ± 0,9)* $\chi^2 = 61,44$

Примітка. * – відмінності у частоті трапляння гемангіоми на кінцівках і тулубі та інших місцях достовірні ($p < 0,05$).

У тридцяти дітей відмічалось самостійне припинення зростання гемангіоми, серед них у 73,3 % дітей – у віці до 6 місяців включно, у 20 % дітей – у віці до 1 року та у 6,7 % дітей – у віці 12 місяців.

У вісімнадцяти дітей з активним зростанням гемангіом спостерігалися клінічні ознаки самостійної регресії. У шести дітей ознаки регресії з'явилися у віці до 6 місяців, у семи дітей – у період з 7 місяців до 12 місяців та у п'яти дітей – у віці з 12 місяців до 24 місяців.

Ускладнення гемангіоми у вигляді виразок мало вісім дітей. У двох пацієнтів при проведенні поглибленого обстеження та після консультації лікаря-генетика було діагностовано судинну форму факоматозу. Встановлено, що шістнадцять дітей мали родичів, у яких в анамнезі були гемангіоми.

У п'ятдесят одної дитини матері мали патологію в період вагітності. На грудному вигодовуванні була сімдесят одна дитина, на штучному – двадцять дві дитини, на змішаному – семеро дітей. Профілактичні щеплення проведено вісімдесяти чотирьом дітям, не проводилися щеплення шістнадцяти дітям.

Аналіз анамнестичних даних дітей основної групи не виявив факторів, які безпосередньо могли спричинити появу гемангіоми.

Зміни у загальному аналізі крові у вигляді анемії мало дванадцять дітей, у трьох з них – анемія середнього ступеня, у дев'яти – анемія легкого ступеня.

В результаті УЗД патології органів черевної порожнини у дітей не виявлено. У 44 % дітей виявлено функціонуючий овальний отвір, аномальну хорду лівого шлуночка. У 23 % дітей виявлено відхилення на ЕКГ (блокада правої ніжки пучка Гіса).

2.2. Методи обстеження пацієнтів

Первинна діагностика здійснювалась при амбулаторному прийомі. В переважній більшості це були самостійні звернення. Госпіталізації підлягали діти, які потребували проведення ретельного обстеження, особливо у

сумнівних випадках. Особливої уваги потребували пацієнти, яким планувалося призначення системного лікування β -адреноблокаторами на етапі підбору дози препарату. Стаціонарне обстеження та лікування проводилось за участі дитячого хірурга, педіатра, кардіолога. За необхідності призначались консультації суміжних спеціалістів (оториноларинголог, офтальмолог, онколог, лікар-генетик).

З метою одержання інформації було розроблено індивідуальну карту хворого, яка враховувала клінічні та анамнестичні дані (табл. Б.1). На її базі було розроблено анкету-опитувальник для батьків дітей з гемангіомами, яка використовувалася як додаток до карти амбулаторного і стаціонарного хворого (табл. В.1) та містила 20 питань стосовно розвитку гемангіоми та її стану на момент опитування. Відповіді на запитання дозволили визначити особливості клінічного перебігу гемангіом у дітей, важливі для діагностики і обрання тактики лікування. Особливістю анкети було те, що на питання № 4, 5, 7, 8 могло бути декілька відповідей. За наявності відповіді з позначкою «*» необхідно було доповнити інформацію необхідними деталями [21].

За допомогою анкети-опитувальника було визначено такі клініко-анамнестичні показники: вік пацієнта, стать, вага тіла при народженні, термін появи новоутворення, наявність активного зростання гемангіоми та його самостійного припинення, поява ознак самостійної регресії, термін первинного звернення в ОДКЛ № 1, наявність ускладнень, пов'язаних з гемангіомою, наявність гемангіом у родичів, наявність внутрішньоутробного інфікування та патології вагітності, особливості вигодування, проведені профілактичні щеплення, наявність факторів, що могли провокувати зростання утворення.

При первинному огляді визначали локалізацію гемангіом, оцінювали найбільший розмір у діаметрі поверхневих гемангіом, форму, колір, припухлість, напруженість, спричинені нею деформації оточуючих м'яких тканин, звертали увагу на стан шкіри навколо новоутворення, наявність набряку, судинного малюнка, характер поверхні, наявність деструктивних

змін, щільність, зміну кольору при короткочасній компресії, болючість при пальпації, наявність пульсації, поширення в підшкірну клітковину. Проводили фотодокументування за згодою батьків.

Для клінічного оцінювання гемангіоми у дітей використовувалися шкали. Важкість патологічного процесу визначали за шкалою важкості гемангіом (ШВГ) (табл. Г.1), використання якої дозволяє кількісно оцінити наявність об'єктивних ознак (розмір, локалізація, ризик асоційованих структурних аномалій, ускладнення) і суб'єктивних (біль, ризик деформацій). Ця шкала дає недостатню інформацію при ретроспективному оцінюванні фотографій [153, 211].

Активність гемангіоми оцінювали у балах за шкалою активності (ШАГ) проспективно до початку лікування та в динаміці (табл. Д.1) [153, 200].

Динаміку процесу на фоні лікування та кінцевий косметичний результат оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (рис. 2.1) [237, 301]. При цьому враховували зміну кольору, розміру, розповсюдження, об'єму через 3 місяці від початку лікування і наприкінці курсу лікування.

										0											
-100	-90	-80	-70	-60	-50	-40	-30	-20	-10		10	20	30	40	50	60	70	80	90	+100	
Незадовільний результат											задовільний					гарний				відмінний	

Рис. 2.1. Візуальна аналогова шкала

ВАШ мала діапазон від -100 балів (подвоєння у розмірах та поширеності) до $+100$ балів (повна регресія). Оцінка за ВАШ проводилася двома незалежними спеціалістами на основі фотографій, зроблених до початку лікування і після проведення повного курсу. Результат розділений за бальною шкалою на відмінний – повна або майже повна регресія (від 90 балів до 100 балів), гарний – часткова регресія від 50 % і більше (від 50 балів до 90 балів), задовільний – припинення зростання з елементами регресії (від 0 балів до 50 балів), незадовільний – погіршення (від -100 балів до 0 балів).

Відмітка +50 означала, що гемангіома зменшилась на 50 % у порівнянні з початковим станом. У випадках глибоких гемангіом ВАШ базувалась на даних УЗД з вимірюванням об'єму.

Для об'єктивного оцінювання стану дитини і визначення особливостей перебігу захворювання було використано лабораторні методи.

Лабораторні методи дослідження. Розгорнутий клінічний аналіз крові виконувався в лабораторії ОДКЛ № 1 на автоматичному аналізаторі Micros N903ESON14458 EDTA 10. Проводилася оцінка таких показників: рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, кольоровий показник, кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів.

У клінічному аналізі сечі оцінювали її кількість, колір, рН, питому вагу, наявність білку, глюкози, наявність та кількість лейкоцитів, еритроцитів, клітин епітелію, циліндрів, солі, бактерій, слизу.

Рівень глюкози у крові визначали в лабораторії ОДКЛ № 1 глюкозо-оксидазним уніфікованим методом.

Імунологічні дослідження було проведено у центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ.

Забір крові проводився в асептичних умовах, шляхом венепункції. Об'єм зразків крові становив до 5 мл кожний. Кров забиралась у пробірки без антикоагулянтів та зберігалась при кімнатній температурі біля 60 хвилин – до завершення коагуляції. Після формування згустку зразки центрифугували 15 хвилин при 3000 xg. Після центрифугування супернатант зразків крові забирали в пробірки Епіндорфа, транспортували у холодильному контейнері до морозильної камери, де зберігали при температурі –80 °С до проведення дослідження.

Визначення рівня фактора зв'язування апоптозу (Fas) у сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно інструкції, що додавалась до набору.

Проведення методики ELISA базується на твердофазній технології «подвійного сандвіча», яка характеризується подвійним зв'язуванням біотинмічених антитіл із досліджуваним аналітом.

Інструментальні методи дослідження. УЗД новоутворень проведено у пацієнтів, які мали підшкірні ураження. Метою його було вимірювання об'єму гемангіоми для контролю його зміни в динаміці, що не можливо достовірно зробити при звичайному огляді.

УЗД головного мозку проводилося дітям, які мали новоутворення в ділянці голови розміром більше ніж 5 см для виключення РНАСЕ-синдрому. У дітей молодше 4 місяців з гемангіомами люмбо-сакральної ділянки – для виключення спінального дизрафізму та LUMBAR-синдрому.

УЗД органів черевної порожнини проводили за наявності великих за розмірами або множинних гемангіом для виключення вісцеральних уражень.

УЗД серця проводилося за показаннями при підозрі на вроджені вади розвитку та за наявності змін на електрокардіограмі, або оцінювалися результати попереднього скринінгового обстеження.

УЗД проводилось на апараті «PHILIPS HD 11 XE» виробництва Японія, в КДК і ЕДК режимах лінійним датчиком L 12-3.

Електрокардіографія виконувалась дітям при призначенні системної та місцевої терапії β -адреноблокаторами. Дослідження проводилось на апараті NINON KONDEN cardio fax GEM. Для запису електрокардіограми накладали 10 електродів за стандартною схемою, формуючи 12 відведень.

Морфологічні дослідження. Матеріали для морфологічних досліджень одержували при повному або частковому видаленні пухлин. На дослідження направлено 6 зразків (5 видалених гемангіом, одна з них видалена після неефективного системного лікування пропранололом, і 1 – біопсійний матеріал). Видалені тканини підлягали гістологічному дослідженню у патологоанатомічному відділенні ОДКЛ № 1.

У шести випадках за даними гістологічного дослідження мали місце капілярні гемангіоми і в одному випадку – капілярно-кавернозна гемангіома.

2.3. Обґрунтування вибору методу лікування дітей з гемангіомами

З огляду на різноманітність розмірів, локалізації та активності гемангіом лікування призначалося за індивідуальними показаннями, до яких відносилися активне зростання новоутворення, спричинені ним косметичні дефекти або очевидні ризики їхнього утворення, а також бажання батьків позбавитися гемангіоми.

Показаннями до лікування були: активне зростання новоутворень у п'ятдесяти дев'яти дітей, косметичний дефект – у п'ятнадцяти дітей і бажання батьків – у двадцяти шести дітей. Таким чином, показаннями для лікування у більшості випадків були активне зростання новоутворення і косметичний дефект.

Дітям з ускладненими, великими за розміром і активними гемангіомами було призначено системну терапію пропранололом. Обстеження перед призначенням лікування проводили в умовах стаціонару. Після оцінки клінічного аналізу крові, клінічного аналізу сечі, визначення рівня глюкози крові, електрокардіограми, огляду кардіологом та за відсутності протипоказань призначали пропранолол у дозі 2 мг/кг маси тіла на добу по ескалаційній схемі, починаючи з дози 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Після початку прийому пропранололу проводили щогодинний контроль показників частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Визначення рівня глюкози крові проводили один раз на добу або при змінах загального стану дитини, а також при підвищенні дози препарату за схемою.

Дітям з поверхневими плоскими ураженнями призначали місцеве лікування розчином тимололу 0,5 % по 1 – 3 краплі на поверхню гемангіоми тричі на добу під контролем частоти серцевих скорочень і рівня глюкози крові. Визначення рівня глюкози крові проводили до початку лікування, через добу після початку лікування та при змінах загального стану дитини.

Пацієнтам у випадках фокальних (глибоких, змішаних і поверхневих), деяких мультифокальних і недиференційованих гемангіом (за різної їхньої

активності), які виступали над поверхнею шкіри і поширювалися підшкірно, призначали комбіноване лікування, що поєднувало місцеве застосування розчину тимололу 0,5 % за вказаною методикою, і компресійну терапію. Компресія проводилася еластичними бандажами терміном до 20 – 22 годин на добу протягом усього курсу лікування. Контроль частоти серцевих скорочень і рівня глюкози крові проводили за вказаною схемою.

Дітям, які мали об'ємні, активні утворення розміром до 1 см у діаметрі, призначали комбіноване лікування, яке поєднувало внутрішньопухлинне введення тріамцінолону у разовій дозі, що не перевищувала 2 мг/кг маси тіла, з подальшим місцевим застосуванням розчину тимололу 0,5 % по 1 – 2 краплі тричі на добу. Під час лікування проводився контроль частоти серцевих скорочень, рівня глюкози крові за вказаною схемою.

Внутрішньопухлинне введення тріамцінолону у разовій дозі, що не перевищувала 2 мг/кг маси тіла, проводили дітям з активними гемангіомами невеликих розмірів (до 1 см у діаметрі), які локалізувалися на слизовій оболонці.

Хірургічне видалення гемангіом проводилося дітям старше 1 року у зв'язку з наявністю косметичного дефекту (три дитини) і за бажанням батьків (дві дитини). В одному випадку видалення проведено після системного лікування пропранололом, яке не дало ефекту.

Двоє первинно обстежених дітей трьох і п'яти років раніше лікування не отримували за рекомендацією дільничного педіатра. У зв'язку з невираженими резидуальними змінами і в подальшому лікування не призначалося.

При відміні терапії брали до уваги вік і результати, отримані у термін лікування, зменшення в об'ємі, відсутність ангіоматозного компоненту і стабільність утворення. Контрольні огляди проводились через 1 місяць та 6 місяців після завершення лікування. Мінімальний термін спостереження після закінчення лікування становив 12 місяців, максимальний – 3 роки.

2.4. Методи оброблення результатів дослідження

Для статистичної обробки результатів досліджень використано методи дискриптивної статистики, непараметричні критерії, метод аналізу альтернативних ознак [1, 32, 34, 45].

Використання методів дискриптивної статистики. Середні значення і середні квадратичні відхилення досліджуваних показників розраховувалися за стандартними методиками. При наявності значного розкиду показників було розраховано медіани (Me) та квартилі (25 %, 75 %).

Оцінювання вірогідності відмінностей між вибірками проводилося з використанням непараметричних критеріїв (Вілкоксона, Манна-Уїтні та χ^2 Пірсона) [1]. Необхідність використання саме непараметричних критеріїв зумовлена невеликою кількістю дітей досліджуваних груп та відсутністю нормального розподілу деяких показників у вибірках.

Для дослідження взаємозв'язків між показниками використано кореляційний і факторний аналіз [23, 32].

Факторний аналіз має одне головне завдання – надати сумарний фактор у вигляді лінійної комбінації деякої кількості загальних факторів і одного характерного фактору [25]. Таким чином, оскільки головними завданнями факторного аналізу є редукція даних і визначення структури взаємозв'язків між змінними, його використовують або як метод скорочення даних, або як метод класифікації. Оскільки досліджувані групи мали невелику кількість пацієнтів, а також не всі показники було розподілено за нормальним законом, у якості вхідних показників для виконання факторного аналізу було використано коефіцієнти кореляції Спірмена.

Розрахунок статистичних показників проводився за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA - 6.0.

Для побудови моделей прогнозу результату лікування гемангіоми було використано нечітку логіку. В основу методів нечіткої логіки закладено здатність людини приймати правильні рішення в умовах неповної і нечіткої

інформації [38, 63].

Нечітка логіка дозволяє вивчати об'єкти, які належать до множин нечітко, а з функцією приналежності, яка приймає значення в інтервалі від 0 до 1, а не тільки 0 або 1. Для людини є більш звичним, коли приймається рішення на основі лінгвістичної інформації типу: «дуже хвора людина», «тривале лікування», «гарний результат», «важкі ускладнення» тощо [38, 63].

Поняття лінгвістичної змінної відіграє важливу роль у нечіткому логічному виведенні та в ухваленні рішень на основі наближених міркувань. Таким чином, предметом нечіткої логіки є дослідження суджень в умовах нечіткості, які схожі з судженнями у звичайному сенсі.

Нечіткою базою знань називається сукупність нечітких правил «якщо – то», які визначають взаємозв'язок між входами та виходами об'єкта, що досліджується [29].

Наприклад, «якщо в нього висип, то він хворий» або «якщо в нього немає скарг, то він здоровий».

Нечітким логічним виведенням (fuzzy logic inference) називається апроксимація залежності кожної вихідної лінгвістичної змінної від вхідних лінгвістичних змінних та отримання висновку у вигляді нечіткої множини з використанням нечіткої бази знань і нечітких операцій [38].

Нечіткі правила зазвичай описуються відповідним фахівцем (лікарем), виходячи з особистого досвіду або спостережень. Також ці правила можуть бути сформовані різними математичними методами на основі сукупності експериментальних даних. Для визначення нечітких правил на основі наборів вхідних даних зазвичай використовуються методи кластеризації, які дозволяють формувати групи об'єктів, найбільш подібних за різними параметрами (показниками, що описують об'єкти, механізмами впливу стану об'єктів на результат та ін.).

Для синтезу нечітких правил на основі результатів кластеризації кожному кластеру ставиться у відповідність одне нечітке правило виду: «ЯКЩО $x = x'$, ТО $y = y'$ », де x – вхідне значення параметра, y – вихідне

значення параметра, x' , y' – нечіткі терми «БЛИЗЬКО x », «БЛИЗЬКО y » [320].

Координати максимумів функцій приналежності об'єктів до кластерів приймаються рівними центрам отриманих кластерів. Функції приналежності цих нечітких термів задаються різними функціями. У нашому дослідженні використано функцію Гауса:

$$\mu^t(x) = \begin{cases} e^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}}, & x \neq b \\ 1, & x = b \end{cases},$$

де $\mu^t(x)$ – функція приналежності змінної x до терму t ;

b – параметр функції приналежності, відповідний координаті максимуму (в даному випадку – координата центру кластера);

c – параметр стиснення-розтягування функції приналежності.

При налаштуванні моделей з метою мінімізації їхніх помилок здійснюється пошук оптимальних параметрів функцій приналежності.

При побудові моделі прогнозу результату лікування гемангіоми нечітке логічне виведення було зроблено за нечіткою базою Такагі-Сугено [38, 63].

Висновки до розділу:

1. Встановлено, що ризик виникнення гемангіоми у 4,5 разу вище у дівчаток (OR = 4,52; $p < 0,05$), ніж у хлопчиків.

2. В обох гендерних групах найбільша кількість гемангіом (81 % у хлопчиків та 63 % у дівчаток) за максимальним розміром знаходиться в інтервалі (1,1 – 5,0) см.

3. У групі дітей обох статей достовірно частіше трапляються фокальні гемангіоми, ніж інші типи ($\chi^2 = 35,28$; $p < 0,05$). Ризик виникнення у дитини фокальної гемангіоми у 6 разів вище, ніж інших типів.

4. У хлопчиків в однаковій кількості випадків відмічено початок зростання гемангіоми з народження та у термін 2 – 4 тижня та у достовірно

меншої кількості випадків – у більш пізній термін. У дівчаток достовірно більша кількість випадків ($\chi^2 = 13,94$; $p < 0,05$) початку зростання гемангіоми припадає на термін 2 – 4 тижні, причому ризик її появи у цей термін у 3,8 разу більше ($\chi^2 = 13,94$; $p < 0,05$), ніж при народженні.

Результати дослідження цього розділу наведено в публікаціях:

- Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in children. Inter Collegas. 2021;8(1):22-9. doi: 10.35339/ic.8.22-29.
- Vivcharuk V. Particularities of the course and treatment hemangiomas of different morphological types in children and their association with soluble forms of FAS and FASL. Science Rise. 2020;6(71):59-67. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001553.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГЕМАНГІОМАМИ

Оснoву цього розділу роботи складає власний досвід лікування 100 дітей із зовнішніми гемангіомами різних локалізацій на різних стадіях існування та аналіз історій хвороб 147 дітей, що знаходилися на лікуванні в хірургічних відділеннях ОДКЛ № 1 з 2010 р. по 2012 р.

Метою розділу було порівняння методів лікування гемангіоми, які застосовувалися, термінів його початку і результату у проспективній та ретроспективній групах.

3.1. Результати лікування дітей з гемангіомами проспективної групи

Було розроблено концепцію лікування гемангіом, згідно якої дітям диференційовано призначалися різні методи лікування, вибір яких залежав від віку дитини, активності, морфологічних особливостей, локалізації гемангіоми та побажань батьків.

Застосовувалися такі методи лікування [288, 289, 290]:

- системне лікування β -адреноблокаторами;
- місцеве лікування β -адреноблокаторами ізольовано та у поєднанні з компресією;
- введення кортикостероїдів у тканину гемангіоми селективно та у поєднанні з місцевим застосуванням β -адреноблокаторів;
- хірургічне видалення.

У проспективній групі хірургічне видалення гемангіом проведено у 5 дітей віком від 1 року до 3 років з метою корекції резидуальних змін (1 циторедуктивне видалення, 4 повних видалення). Показанням до хірургічної корекції у 3 дітей була наявність значного косметичного дефекту, а у 2 – наполягання батьків. Оскільки хірургічне видалення гемангіоми проведено

лише у 5 % випадків проспективної групи, то вони окремо не розглядалися.

У табл. 3.1 наведено розподіл дітей з гемангіомою за способом лікування і терміном початку лікування.

Таблиця 3.1

**Розподіл дітей з гемангіомою за способом і терміном початку лікування,
(%)**

Метод лікування	Вік дитини на початку лікування, місяці				Усього
	0 – 6	7 – 12	13 – 36	37 – 72	
СТ β-АБ	12 (18,0 ± 4,7)	3* (19,0 ± 9,8) $\chi^2 = 9,7$	2* (13,0 ± 8,7) $\chi^2 = 12,1$	-	17 (17,0 ± 3,8)
МЛ β-АБ	12 (18,0 ± 4,7)	2* (13,0 ± 8,4) $\chi^2 = 13,4$	1* (7,0 ± 6,7) $\chi^2 = 16,4$	-	15 (15,0 ± 3,6)
МЛ β-АБ з КВ	34 (51,0 ± 6,2)	9* (56,0 ± 12,4) $\chi^2 = 24,8$	8* (53,0 ± 12,9) $\chi^2 = 27$	1* (33,0 ± 27,3) $\chi^2 = 47$	52 (52,0 ± 5,0)
МЛ β-АБ з ВПВК	7 (11,0 ± 3,9)	1* (6,2 ± 5,9) $\chi^2 = 9$	-	-	8 (8,0 ± 2,7)
ВПВК	1 (1,5 ± 1,2)	-	-	-	1 (5,0 ± 2,2)
ХВ	-	1 (6,2 ± 5,9)	4 (27,0 ± 11,5)	-	5 (5,0 ± 2,2)
НОЛ	-	-	-	2 (66,0 ± 27,3)	2 (2,0 ± 1,4)
Усього	66 (66,0 ± 4,7)	16* (16,0 ± 3,7) $\chi^2 = 51,7$	15* (15,0 ± 3,6) $\chi^2 = 54$	3* (3,0 ± 1,7) $\chi^2 = 87,8$	100

Примітки:

1. * – відмінності у частоті трапляння початку лікування у віці дитини до 6 місяців та у іншому віці достовірні ($p < 0,05$).

2. СТ β-АБ – системна терапія β-адреноблокаторами.

3. МЛ β-АБ – місцеве лікування β-адреноблокаторами.

4. KB – компресійний вплив.
5. ВПК – внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів.
6. ХВ – хірургічне видалення.
7. НОЛ – не отримував лікування.

Аналіз даних за способом і терміном початку лікування показав, що лікування за всіх методів розпочиналося достовірно ($p < 0,05$) частіше у віковій групі від народження до 6 місяців. Зі збільшенням терміну від народження до початку лікування спостерігається зменшення кількості дітей у відповідних групах. У віці старше 3 років лікування проведено лише у однієї дитини, за наполяганням батьків, із задовільним результатом.

У 58 % дітей лікування розпочато у зв'язку з активним зростанням гемангіом, у 14 % дітей – у зв'язку з наявними косметичними дефектами та у 26 % дітей – за наполяганням батьків. Таким чином, у достовірно більшої кількості дітей причиною початку лікування було активне зростання гемангіоми у порівнянні з косметичним дефектом ($\chi^2 = 42$; $p < 0,05$) та у порівнянні з наполяганням батьків ($\chi^2 = 21,2$; $p < 0,05$).

На фоні проведення лікування ознаки регресії гемангіом визначені у терміні до 2 тижнів у 20 дітей, у терміні 1 місяць – у 72 дітей. В 1 дитини ознаки регресії з'явилися пізніше, ніж через місяць з початку лікування. Середній бал за ВАШ 2 при консервативному лікуванні у дітей проспективної групи становив (81 ± 16) балів.

3.1.1. Системне лікування гемангіом β -адреноблокаторами

Системну терапію β -адреноблокаторами отримувало 17 пацієнтів. Розподіл пацієнтів цієї групи за віком наведено у табл. 3.1. У двох дітей діагностовано генетичну патологію – судинну форму факоматозу.

Переважаючою локалізацією гемангіоми у дітей цієї групи була зона обличчя, що спостерігалось у 47 % дітей. У 23 % дітей даної групи гемангіоми локалізувалися на тулубі, у 12 % дітей – на кінцівках, у 18 % дітей – в ділянці скальпу та шиї.

У 12 випадках показанням до лікування було активне зростання гемангіом, у 4 – косметичний дефект, у 1 – бажання батьків.

Системне лікування β -адреноблокаторами (пропранолол) призначали в умовах стаціонару після проведення обстеження, яке полягало у загальному клінічному аналізі крові та сечі, визначенні рівня глюкози у крові, електрокардіографії, УЗД серця, огляді кардіологом. Серед пацієнтів проспективної групи протипоказань до системного застосування β -адреноблокаторів не було. Терапевтична доза досягалася за ескалаційною схемою. Ініціальна доза становила 0,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 діб, далі 1 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 діб і надалі терапевтична доза 2 мг/кг маси тіла на добу. Проводився постійний моніторинг функції зовнішнього дихання, визначення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску щогодини, рівня глюкози у крові один раз на добу. При відсутності побічних дій препарату лікування проводилося протягом одного місяця в амбулаторних умовах. Корекція дози препарату, в залежності від маси тіла дитини, проводилася один раз на місяць з обов'язковим обстеженням, що полягало у загальному клінічному аналізі крові, визначенні рівня глюкози у крові, ЕКГ, огляді кардіологом.

У всіх випадках обрана терапевтична доза була ефективною і не перевищувала 2 мг/кг маси тіла на добу. Ускладнення відмічалось у двох пацієнтів у вигляді брадикардії. Лікування відміни не потребувало і було продовжено у попередньо призначеній дозі протягом місяця. При подальших обстеженнях і корекції дози патологічних відхилень не відмічено. Негативних змін з боку гемангіом, при збереженні попередньої дози протягом місяця, не було.

Тривалість лікування становила від 5 місяців до 16 місяців.

У табл. 3.2 наведено динаміку показників шкал та рівнів sFas і sFasL у сироватці крові на фоні системного лікування β -адреноблокаторами.

За даними табл. 3.2 можна зазначити, що лікування призвело до достовірної зміни показників. Достовірне ($Z = 3,5$; $p = 0,0004$) зменшення в

1,8 разу показника за ШАГ свідчить про зниження активності гемангіоми, а підвищення показника за ВАШ у 1,6 разу – про досягнення косметичного ефекту. Також достовірно майже у два рази підвищився показник sFasL на тлі показника sFas, який практично не змінився.

Таблиця 3.2

Середні значення показників шкал і sFas/sFasL до та після системної терапії β-адреноблокаторами (Me; 25 %; 75 %)

Терміни оцінки	Клінічні та лабораторні показники				
	ШВГ, бал	ШАГ, бал	ВАШ, бал	sFas (нг/мл)	sFasL (нг/мл)
До терапії	6 (6; 11)	9 (7; 11)	50 (40; 50)	12,7 (12,2; 13,5)	3,1 (3; 3,2)
Після терапії	-	5 (5; 6)* Z = 3,5 p = 0,0004	80 (70; 90) Z = 3,4 p = 0,0007	13,1 (12,2; 14,5)	6,1 (4,7; 7,1)* Z = 3,6 p = 0,0003

Примітка. * – відмінності у середніх значеннях показника до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона.

Для ілюстрації результатів лікування гемангіоми з використанням системного лікування β-адреноблокаторами наведемо клінічний приклад.

Клінічний випадок № 1

Дитина Р., 2 місяці, історія хвороби № 113. Звернення у зв'язку з наявністю новоутворення правої пахвинної ділянки з виразковим дефектом у центрі та гнійними виділеннями, занепокоєнням. Дитина від першої вагітності з нормальним перебігом. Пологи фізіологічні у терміні 40 тижнів. Вага тіла при народженні – 3475 г. Вигодування грудне. Розвиток дитини відповідає віку. Щеплена за віком.

Мати відмічає у дитини з народження наявність плями в ділянці пахви справа, яка активно збільшувалася у висоту з віку 3 тижні та перетворилася на пухлиноподібне утворення яскраво-червоного кольору з горбистою поверхнею (рис. 3.1).



Рис 3.1. Фотографія гемангіоми дитини Р. у віці 1 місяць

У віці 1,5 місяця на поверхні новоутворення з'явився рановий дефект діаметром до 2,5 см з серозно-гнійними виділеннями. Дитина знаходилася на амбулаторному спостереженні хірургом поліклініки за місцем проживання. Лікування не проводилося за рекомендацією лікаря.

При первинному огляді виявлено новоутворення розмірами 10 см × 8 см, яскраво-червоного кольору, з горбистою поверхнею, м'яко-еластичне, при натисканні блідне. Мають місце включення здорової шкіри на поверхні. У центрі новоутворення виразка до 2,5 см у діаметрі, покрита нашаруваннями фібрину. Навколо виразки набряк й ущільнення. Рухи кінцівкою викликають у дитини занепокоєння (рис. 3.2).

Дитину обстежено відповідно локального протоколу. Показники загального клінічного аналізу крові у межах норми. За даними УЗД патології з боку внутрішніх органів не виявлено. За даними ЕКГ – функціонуючий овальний отвір, аномальна хорда лівого шлуночка. Показники sFas 1 – 12,42 нг/мл, sFasL 1 – 4,11 нг/мл.

З урахуванням активного зростання новоутворення та наявності ускладнень було призначено системну терапію пропранололом у добовій дозі 2 мг/кг маси тіла на добу та місцеве лікування ранового процесу (санація,

мазі на гідрофільній основі). За місяць лікування відмічено повне загоєння виразки зі значним зблідненням пухлини і зменшенням її у висоті.



Рис. 3.2. Фотографія гемангіоми дитини Р. у віці 2 місяці

Обстеження і перерахунок дози препарату проводилися один раз на місяць в умовах стаціонару.

Через 3 місяці лікування відмічалось повне сплюснення пухлини, забарвлення залишалось червоним, на поверхні з'явилися включення здорової шкіри, на місці виразки – рубцево змінена шкіра (рис. 3.3). Показники sFas 2 – 16,32 нг/мл, sFasL 2 – 8,28 нг/мл. Відмічено збільшення показника sFasL на фоні лікування майже у двічі.

Через 6 місяців з початку лікування гемангіома набула вигляду судинної плями рожевого кольору з рубцевими змінами шкіри на місці виразки (рис. 3.4).

Загальна тривалість лікування становила 7 місяців. Протягом усього періоду лікування показники гемодинаміки та глікемія залишалися стабільними у межах норми. Побічних дій призначеної терапії не виявлено. При спостереженні протягом 1 року після відміни терапії рецидиву зростання гемангіоми не відмічалось.



Рис. 3.3. Фотографія гемангіоми через 3 місяці з початку лікування дитини Р.



Рис. 3.4. Фотографія гемангіоми через 6 місяців з початку лікування дитини Р.

3.1.2. Місцеве лікування гемангіом β-адреноблокаторами з компресією

При лікуванні поверхневих і глибоких гемангіом невеликих розмірів, у тому числі ускладнених виразковим процесом, методом вибору стала місцева терапія β-адреноблокаторами у сукупності з компресійним впливом (КВ) в анатомічно сприятливих локалізаціях, де було можливе його ефективне виконання [14]. Даний метод застосований у 52 дітей (табл. 3.1). Переважною локалізацією гемангіоми були тулуб і кінцівки, що спостерігалось у 35 пацієнтів (67 %). В інших дітей даної групи гемангіоми локалізувалися в ділянці скальпу та шиї, що спостерігалось у 13 випадках (25 %), на обличчі – у 4 дітей (8 %).

У 26 випадках (52 %) показанням до лікування було активне зростання гемангіом, у 6 випадках (12 %) – косметичний дефект, у 20 дітей (36 %) – бажання батьків.

Лікування проводилося таким чином: тричі на добу на всю площу гемангіом наносився розчин β-адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) у формі очних крапель по 1 – 2 краплі. Протягом першої доби лікування здійснювали контроль частоти серцевих скорочень щогодини, рівня глюкози у крові через добу від початку лікування. КВ забезпечували індивідуально виготовленими бандажами.

Бандажі виготовляли з еластичної, несинтетичної тканини. На внутрішню поверхню в проекції гемангіоми фіксували шар поролонової губки товщиною до 3 – 4 см площею, відповідною площі ураження. Тривалість компресії досягала 20 – 22 годин на добу протягом усього курсу лікування. Подальші огляди проводили один раз на місяць [19].

У табл. 3.3 наведено динаміку показників, що характеризують гемангіому, та змін рівнів sFas і sFasL у сироватці крові на фоні місцевого лікування β-адреноблокаторами і КВ. За її даними можна зазначити, що лікування призвело до достовірного ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$) зниження активності гемангіоми і покращення косметичного ефекту за ВАШ. Також спостерігається

достовірне збільшення показників sFas ($Z = 2,6$; $p = 0,01$) і sFasL ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$).

Таблиця 3.3

**Середні значення показників, що характеризують гемангіому,
та sFas/sFasL в динаміці лікування (Me; 25%,75%)**

Терміни оцінки	Показники				
	ШВГ, бал	ШАГ, бал	ВАН, бал	sFas, (нг/мл)	sFasL, (нг/мл)
До лікування	4 (3; 4,5)	10 (7; 11)	45 (40; 50)	12,1 (10,5; 13,6)	3,0 (2,4; 3,9)
Після лікування	-	5 (4; 5)* $Z = 6,3$ $p = 0,000$	80 (80; 90)* $Z = 6,3$ $p = 0,000$	13,0 (11,2; 14,3)* $Z = 2,6$ $p = 0,01$	6,2 (5,2; 6,6)* $Z = 6,3$ $p = 0,0000$

Примітка. * – відмінності у значеннях показника до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона.

Одержані результати підтверджують, що в усіх дітей цієї групи місцеве лікування β -адреноблокаторами у поєднанні з КВ виявилось ефективним.

Для ілюстрації результатів лікування гемангіом β -адреноблокаторами з компресією наведемо клінічні приклади.

Клінічний випадок № 2

Дитина П., 3 місяці, історія хвороби № 20353, госпіталізована у клініку для обстеження у зв'язку з наявністю новоутворення лівої гомілки. Дитина від першої вагітності з нормальним перебігом. Пологи фізіологічні, неускладнені у терміні 41 тиждень. Результат обстеження на TORCH, зі слів матері, негативний. Вага тіла при народженні становила 3100 г. Вигодування грудне. Розвиток відповідає віку. Супутню патологію мати заперечує. Щеплена за віком.

Мати відмічає у дитини з народження утворення червоного кольору, з горбистою поверхнею в ділянці передньої поверхні лівої гомілки, яке поступово збільшилося протягом трьох місяців приблизно у півтора рази. У

віці двох місяців на поверхні утворення з'явилася виразка діаметром до 2 – 3 мм, яка поширилась і досягла розміру 3 см у діаметрі, покрилася темною кіркою. Періодично відмічалися геморагічні виділення з-під кірки. У дитини при торканні до утворення відмічався неспокій та плач. Консультована у лікарні за місцем проживання, де було рекомендовано хірургічне втручання з видаленням утворення і аутотрансплантацією шкіри.

На момент первинного огляду у середній третині передньої поверхні лівої гомілки мало місце утворення неправильної форми, червоного кольору з горбистою поверхнею, м'яко-еластичної консистенції, яке при натисненні блідне. Краї утворення нерівні, його розміри становили 5 см × 8 см. Підшкірна частина була незначна. У центральній частині утворення відмічено світле забарвлення, наявна виразка до 3 см у діаметрі, покрита кіркою (рис 3.5).



Рис 3.5. Зовнішній вигляд утворення у дитини П. при первинному огляді

Пацієнта було обстежено відповідно локального протоколу. Лабораторні показники без відхилень від норми. За даними УЗД мультифокальних уражень з боку внутрішніх органів не виявлено. ЕКГ у межах вікової норми. Показник sFas 1 у сироватці крові становив 11,93 нг/мл, показник sFasL 1 – 4,10 нг/мл.

Дитині було призначено консервативне місцеве лікування у вигляді

аплікацій розчину тимололу малеату 0,5 % тричі на день на всю поверхню гемангіоми по 2 – 3 краплі та перманентний компресійний вплив за допомогою індивідуально виготовленого биндажу. Під час лікування в амбулаторних умовах проводився моніторинг частоти серцевих скорочень 2 рази на добу, а також при змінах у загальному стані дитини. Контроль рівня глюкози у крові проводився один раз на тиждень.

Для компресії використовувався індивідуально виготовлений биндаж. Биндаж виготовлявся з еластичної, несинтетичної тканини, на внутрішню поверхню якого в проекції гемангіоми фіксувався шар губки товщиною 3 см, розмір якого відповідав розміру утворення. Тривалість компресії досягала 22 годин на добу.

Через місяць лікування відмічено значне посвітління утворення, майже повне загоєння виразки. Зникли кавернозні елементи на поверхні шкіри (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Зовнішній вигляд гемангіоми через місяць від початку лікування

Під час огляду через два місяці від початку лікування визначалося повне загоєння виразки на поверхні гемангіоми з утворенням м'якого, декілька втягнутого рубця. Гемангіома стала плоскою, набула ще більш

блідого кольору, судинних та кавернозних елементів не було (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Зовнішній вигляд гемангіоми через 2 місяці з початку лікування

Через три місяці після початку лікування показник sFas 2 у сироватці крові становив 13,41 нг/мл, sFasL 2 – 8,64 нг/мл. Протягом усього періоду лікування показники гемодинаміки та рівня глюкози у крові залишалися стабільними. Побічних дій призначеної терапії не було.

Клінічний випадок № 3

Дитина Н., 2 місяці, історія хвороби № 3634, госпіталізована у зв'язку з наявністю новоутворення в поперековій ділянці справа. Дитина від першої вагітності з нормальним перебігом. Результат обстеження на TORCH, зі слів матері, негативний. Пологи термінові, шляхом кесарева розтину, у зв'язку з передчасним відшаруванням плаценти у терміні гестації 40 тижнів. Вага тіла при народженні складала 2000 г. Вигодування грудне. Розвиток відповідав віку. Щеплення не проводилися.

Мати відмічала у дитини з народження у поперековій ділянці утворення розміром до 1 см у діаметрі матово-червоного кольору з гладкою поверхнею. Дане утворення швидко збільшилося і перетворилося на горбисте та яскраво-червоне, яке значно підвищувалося над поверхнею шкіри.

При первинному огляді виявлено новоутворення у поперековій ділянці справа розмірами 6 см × 5 см × 1 см, яскраво-червоного кольору з горбистою поверхнею, м'яко-еластичне, яке при натисненні блідне. Гіперемії та набряку не було, підшкірна порція не виявлена (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Н. при первинному обстеженні

Дитину обстежено відповідно локального протоколу. За результатами клінічного аналізу крові виявлено анемію середнього ступеня. За даними УЗД мультифокальних уражень з боку внутрішніх органів не виявлено. УЗД серця виявило функціонуючий овальний отвір і відкриту артеріальну протоку. За даними ЕКГ виявлено блокаду правої ніжки пучка Гіса. Рівень sFas 1 у сироватці крові становив 10,61 нг/мл, sFasL 1 – 1,97 нг/мл.

Дитині було призначено місцеве консервативне лікування, що полягало в аплікації розчину тимололу малеату 0,5 % по 3 краплі тричі на добу, розподіляючи на всю поверхню гемангіоми та компресійну терапію індивідуально виготовленим биндажем. Під час лікування дитині проводився моніторинг частоти серцевих скорочень планово 2 рази на добу та при змінах у загальному стані дитини. Контроль рівня глюкози у крові проводився 1 раз

на тиждень в амбулаторних умовах.

Індивідуальний бандаж було виготовлено з еластичної, несинтетичної тканини, на внутрішній поверхні якого в проекції гемангіоми закріплено шар губки розміром 6 см × 7 см × 3,5 см. Тривалість компресії досягала 20 – 22 годин на добу.

Через два тижні лікування відмічено значне посвітління утворення та зменшення його висоти (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Н. через два тижні лікування

Через три місяці на фоні лікування гемангіома стала ще більш блідою і майже не виступала над поверхнею шкіри. З'явилися вкраплення світлої шкіри на поверхні пухлини (рис. 3.10).

Через 5 місяців від початку лікування гемангіома мала вигляд рожевої плями, що не підвищувалася над поверхнею шкіри, збиралася в складку. Лікування було відмінено (рис. 3.11).

Подальше спостереження протягом 4 місяців після лікування показало поступове посвітління утворення та майже повне його зникнення. Рівень sFas 2 у сироватці крові становив 11,41 нг/мл, sFasL 2 – 5,69 нг/мл.



Рис. 3.10. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Н. через три місяці з початку лікування



Рис. 3.11. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Н. через п'ять місяців з початку лікування

Протягом усього періоду лікування показники гемодинаміки та глікемія залишалися стабільними. Побічних дій призначеної терапії не було.

3.1.3. Місцеве мультимодальне лікування гемангіом шляхом внутрішньопухлинного введення кортикостероїду та місцевого застосування β -адреноблокатора з компресією

У восьми дітей з гемангіомами невеликих розмірів (до 1,5 см) у фазі активного зростання було застосовано внутрішньопухлинне введення кортикостероїду (тріамцінолону ацетоніду) у поєднанні з місцевим застосуванням β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) і КВ (за наявності підлеглих кісткових структур). Дана методика була розроблена з огляду на патогенетичні механізми розвитку гемангіом, а саме, продукцію факторів ангіогенезу та активну проліферацію пухлини у ранньому віці [13, 15, 22]. Комбінація зазначених препаратів забезпечує пригнічення продукції ангіогенних факторів і стимуляцію ранньої апоптичної активності, а КВ – редукцію кровотока в пухлині, що сприяє затримці препаратів у тканині гемангіоми. Цю методику лікування було використано у дітей, в яких гемангіоми розташовувались у функціонально і косметично значущих зонах (ділянка обличчя, циркулярне ураження фаланг пальців та ін.).

В асептичних умовах, у тканину гемангіоми методом різноспрямованої інфільтрації, вводили розчин тріамцінолону ацетоніду (2 мг/мл тріамцінолону ацетоніду у розчині новокаїну 0,25 %) у разовій дозі, що не перевищувала 0,2 мг/кг маси тіла. Гемостаз у місці ін'єкції здійснювали довготривалим притисненням стерильного тампону.

Місцеве нанесення β -блокатора розпочинали з першого дня лікування тричі на добу по 1 – 2 краплі. В анатомічно сприятливих зонах вплив доповнювали перманентною компресією індивідуально виготовленими бандажами. Перед лікуванням проводили обстеження, що полягало у загальному клінічному аналізі крові та сечі, визначенні глюкози крові, ЕКГ.

Протягом першої доби лікування здійснювали контроль частоти серцевих скорочень щогодини, глюкози крові через добу з початку лікування.

У табл. 3.4 наведено динаміку показників шкал, за якими оцінювали

гемангіому, та значення рівнів sFas і sFasL у сироватці крові до та після місцевого лікування β -адреноблокаторами у поєднанні з внутрішньопухлинним введенням кортикостероїдів.

Таблиця 3.4

**Середні значення показників, що характеризують гемангіому,
і стан sFas/sFasL в динаміці лікування (Me; 25 %, 75 %)**

Терміни оцінки	Показники				
	ШВГ, бал	ШАГ, бал	ВАШ, бал	sFas, нг/мл	sFasL, нг/мл
До лікування	9,5 (8,5; 10)	11 (8; 11)	45 (40; 60)	13,8 (10,1; 14,5)	2,8 (2,3; 3,0)
Після лікування	-	5 * (4; 6) Z = 2,5 p = 0,01	90* (90; 90) Z = 2,5 p = 0,01	11,4 (9,5; 14,9)	4,5* (4,1; 5,4) Z = 2,5 p = 0,01

Примітка. * – відмінності у середніх значеннях показника до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона.

За даними табл. 3.4 можна зазначити, що після лікування достовірно ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) знизилася активність гемангіоми (показник за ШАГ зменшився у 2,2 разу) та покращився косметичний ефект (показник за ВАШ збільшився у 2 рази). На тлі незначного зниження показника sFas достовірно ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) збільшився показник sFasL. Одержані результати вказують на ефективність проведеної терапії.

Для ілюстрації результатів запропонованого консервативного методу лікування гемангіоми наведемо клінічний приклад.

Клінічний випадок № 4

Дитина Д., 2 місяці, історія хвороби № 1098, госпіталізована у клініку для обстеження і лікування у зв'язку з наявністю новоутворення правої щоки. Дитина від другої вагітності з нормальним перебігом, фізіологічних неускладнених пологів у терміні 38 тижнів. Результат обстеження на TORCH,

зі слів матері, негативний. Вага тіла при народженні складала 2750 г. Вигодування штучне. Розвиток відповідає віку. Супутню патологію мати заперечує. Дитина не щеплена.

Мати відмічає у дитини з віку 1 місяць утворення червоного кольору у вигляді крапки, яке протягом місяця перетворилося у м'якотканинну пухлину. На момент первинного огляду у нижній частині правої щоки має місце утворення неправильної форми з нерівними краями розмірами 1 см × 0,8 см × 0,5 см, яскраво-червоного кольору з горбистою поверхнею, м'яко-еластичної консистенції, при натисненні блідне. Підшкірна частина не визначається (рис 3.12).



Рис 3.12. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Д. при первинному обстеженні

Дитину обстежено відповідно локального протоколу. Лабораторні показники без відхилень від норми. Рівень sFas 1 у сироватці крові становив 14,54 нг/мл, sFasL 1 – 2,78 нг/мл. За даними УЗД патології не виявлено. ЕКГ у межах вікової норми.

Було призначено консервативне місцеве комбіноване лікування у вигляді внутрішньопухлинного введення тріамцінолону ацетонід у дозі 0,7 мг

одноразово. У той самий день розпочато терапію місцевим застосуванням β -адреноблокатора (розчин тимололу малеату 0,5 % по 1 краплі тричі на добу на поверхню гемангіоми).

Протягом першої доби лікування здійснювали контроль частоти серцевих скорочень щогодини, рівень глюкози у крові визначали через добу з початку лікування.

Через два місяці лікування відмічено значне сплющення та посвітління утворення, зникнення кавернозних елементів (рис. 3.13).



Рис. 3.13. Зовнішній вигляд гемангіоми через два місяці лікування

Через три місяці від початку лікування при огляді відмічено наявність незначного кільцеподібного судинного малюнка по периферії. Кавернозні елементи повністю відсутні. Лікування відмінено (рис. 3.14).

Протягом усього періоду лікування показники гемодинаміки та рівень глюкози у крові залишалися стабільними. Рівень sFas 2 у сироватці крові через 3 місяці після початку лікування становив 7,63 нг/мл, sFasL 2 – 4,36 нг/мл. Ускладнень призначеної терапії не було. Відновлення зростання утворення після відміни терапії не відмічено.



Рис. 3.14. Зовнішній вигляд гемангіоми через три місяці лікування

3.1.4. Місцеве лікування гемангіом шляхом застосування β -адреноблокатора

Місцеве лікування розчином β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) проведено 15 дітям (12 з них у віці до 6 місяців, 2 дітей віком від 7 місяців до 12 місяців, 1 дитина старше року).

Показанням до призначення даного виду лікування була наявність поверхневих фокальних і недиференційованих гемангіом, з активним зростанням. Розчин тимололу малеату 0,5 % наносили на поверхню гемангіоми тричі на добу по 1 – 2 краплі. Перед лікуванням проводили обстеження, що полягало у загальному клінічному аналізі крові та сечі, визначенні глюкози крові, ЕКГ.

Протягом першої доби лікування здійснювали контроль частоти серцевих скорочень щогодини, глюкози крові через добу з початку лікування.

У табл. 3.5 наведено динаміку клінічних показників з боку гемангіом та змін рівнів sFas/sFasL у сироватці крові на фоні місцевого лікування β -адреноблокатором.

Середні значення показників, що характеризують гемангіому, та стан sFas/sFasL в динаміці лікування (Me; 25 %,75 %)

Терміни оцінки	Показники				
	ШВГ, бал	ШАГ, бал	ВАШ, бал	sFas, нг/мл	sFasL, нг/мл
До лікування	9 (4; 11)	11(9; 11)	50 (40; 50)	11,9 (8,2; 13,2)	2,6 (2,2; 3,0)
Після лікування	-	5 (5; 5)* Z = 3,4 p = 0,0007	90 (90; 90)* Z = 3,4 p = 0,0007	10,5 (8,6; 13,7)	5,5 (4,0; 6,5)* Z = 3,4 p = 0,0007

Примітка: * – відмінності у середніх значеннях показника до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона.

Лікування гемангіоми шляхом місцевого застосування β -адреноблокатора призвело до достовірного ($Z = 3,4$; $p = 0,0007$) зниження активності гемангіоми (у 2,2 разу), покращення косметичного ефекту (у 1,8 разу), збільшення показника sFasL більш, ніж у 2 рази (табл. 3.5). Отримані результати підтверджують ефективність проведеного лікування.

3.2. Клініко-анатомічна характеристика гемангіом у дітей проспективної групи

У дітей проспективної групи спостерігалось чотири морфологічні типи гемангіом: фокальний – у 71 % дітей, сегментарний – у 4 % дітей, недиференційований – у 7 % дітей, мультифокальний – у 18 % дітей. Таким чином, достовірно ($p < 0,05$) більшість у досліджуваній групі становили діти з фокальними та мультифокальними гемангіомами.

Середні значення показника за ШАГ 1 з урахуванням віку дитини та морфотипу гемангіоми наведено у табл. 3.6.

Середні значення показника за ШАГ 1 у вікових групах дітей з різним морфотипом гемангіом

Морфотип	Значення ШАГ 1, бал			
	0 – 6 міс	7 – 12 міс	13 – 36 міс	37 – 72 міс
Фокальна (n = 71)	10,5 ± 1,2	7,7 ± 1,6* U = 36,5	6,1 ± 0,9* U = 8,5	3,0 ± 1,7* ** U = 0; U = 0
Сегментарна (n = 4)	11,0	-	7,0	-
Недиференційована (n = 7)	12,2 ± 1,0	5,7 ± 1,2* U = 0	-	-
Мультифокальна (n = 18)	9,5 ± 1,4	7,0* U = 3,5	6,0 ± 1,7* U = 1,5	-

Примітки:

1. * – відмінності у значеннях показника між віковою групою (0 – 6) місяців та іншими віковими групами достовірні (p < 0,01).
2. ** – відмінності у значеннях показника між віковою групою (7 – 12) місяців та іншими віковими групами достовірні (p < 0,01).

За даними табл. 3.6 можна зазначити, що зі збільшенням віку дитини активність гемангіоми достовірно зменшується за всіх її типів.

У табл. 3.7 наведено розподіл дітей відповідно типу гемангіоми, за даними якої можна зазначити, що за всіх морфотипів гемангіоми достовірно частіше спостерігається її активне зростання як у хлопчиків, так і у дівчаток. У групі з активним зростанням достовірно частіше трапляються дівчатка ніж хлопчики.

Результати дослідження динаміки показників Fas і FasL у дітей різного віку в процесі лікування наведено на рис. 3.15 та рис. 3.16. За гістограмами, наведеними на цих рисунках, можна зазначити, що в обох випадках спостерігається тенденція до зміни показника sFas, але у різних напрямках. За фокальної гемангіоми показник з віком зменшується, а за мультифокальної – збільшується. В обох випадках спостерігається збільшення показника sFasL зі збільшенням віку дитини.

Розподіл дітей з різними морфотипами гемангіом за особливостями зростання, (%)

Морфотип	Особливості зростання гемангіоми			
	Активне зростання		Абортивне зростання (мінімальне)	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка
Фокальна (n = 71)	21 (28 ± 5,3) ² $\chi^2 = 20,6$	47 (66 ± 5,6)	2 (4,0 ± 2,3) ³ $\chi^2 = 14,99$	1 (2,0 ± 1,7) ¹ $\chi^2 = 66,79$
Сегментарна (n = 4)	1 (25 ± 21,7)	1 (25 ± 21,7)	1 (25 ± 21,7)	1 (25 ± 21,7)
Недиференційована (n = 7)	0 ² $\chi^2 = 10,5$	6 (86 ± 13)	-	1 (14 ± 13) ¹ $\chi^2 = 7,14$
Мультифокальна (n = 18)	4 (22 ± 9,8) ² $\chi^2 = 5,6$	11 (61 ± 11,5)	3 (17 ± 8,9)	0 ¹ $\chi^2 = 15,84$
Всього (n = 100)	25 (25 ± 4,3) ² $\chi^2 = 32,32$	65 (65 ± 4,8)	7 (7,0 ± 2,6) ³ $\chi^2 = 12,05$	3 (3,0 ± 1,7) ¹ $\chi^2 = 85,65$

Примітки:

- ¹ – відмінності у частоті трапляння активного та мінімального зростання гемангіоми у дівчаток достовірні ($p < 0,05$),
- ² – відмінності у частоті трапляння активного зростання гемангіоми між дівчатками та хлопчиками достовірні ($p < 0,05$).
- ³ – відмінності у частоті трапляння активного та мінімального зростання гемангіоми у хлопчиків достовірні ($p < 0,05$).

За показником sFasL виявлено достовірні відмінності між першою і третьою та першою і четвертою віковими групами за фокальної гемангіоми, та між першою та третьою – за мультифокальною. За інших морфотипів гемангіоми достовірні відмінності між показниками не виявлено, що пов'язано з недостатньою кількістю дітей у відповідних групах [287].

Для виявлення взаємозв'язку клініко-анамнестичних і лабораторних показників у дітей різного віку було проведено факторний аналіз та побудовано факторні структури (рис. 3.17). Оскільки розподіл частки досліджуваних показників не відповідав нормальному в якості вхідних показників, було використано парні коефіцієнти кореляції Спірмена.

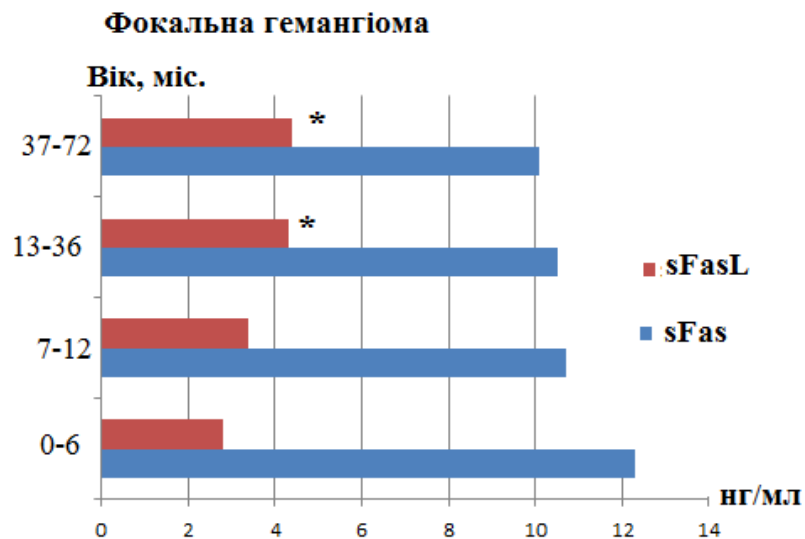


Рис. 3.15. Вікова динаміка показників sFas і sFasL у дітей з фокальною гемангіомою

Примітка. * – відмінності у вмісті sFasL у крові дітей вікової групи (0 – 6) місяців та дітей інших вікових груп достовірні за критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,01$)

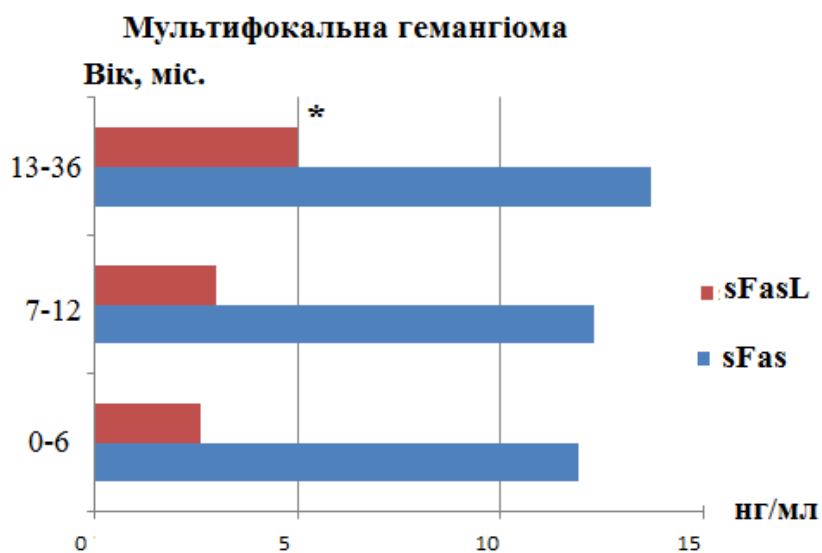


Рис. 3.16. Вікова динаміка показників sFas і sFasL у дітей з мультифокальною гемангіомою

Примітка. * – відмінності у вмісті sFasL у крові дітей вікової групи (0 – 6) місяців та дітей інших вікових груп достовірні за критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,01$).

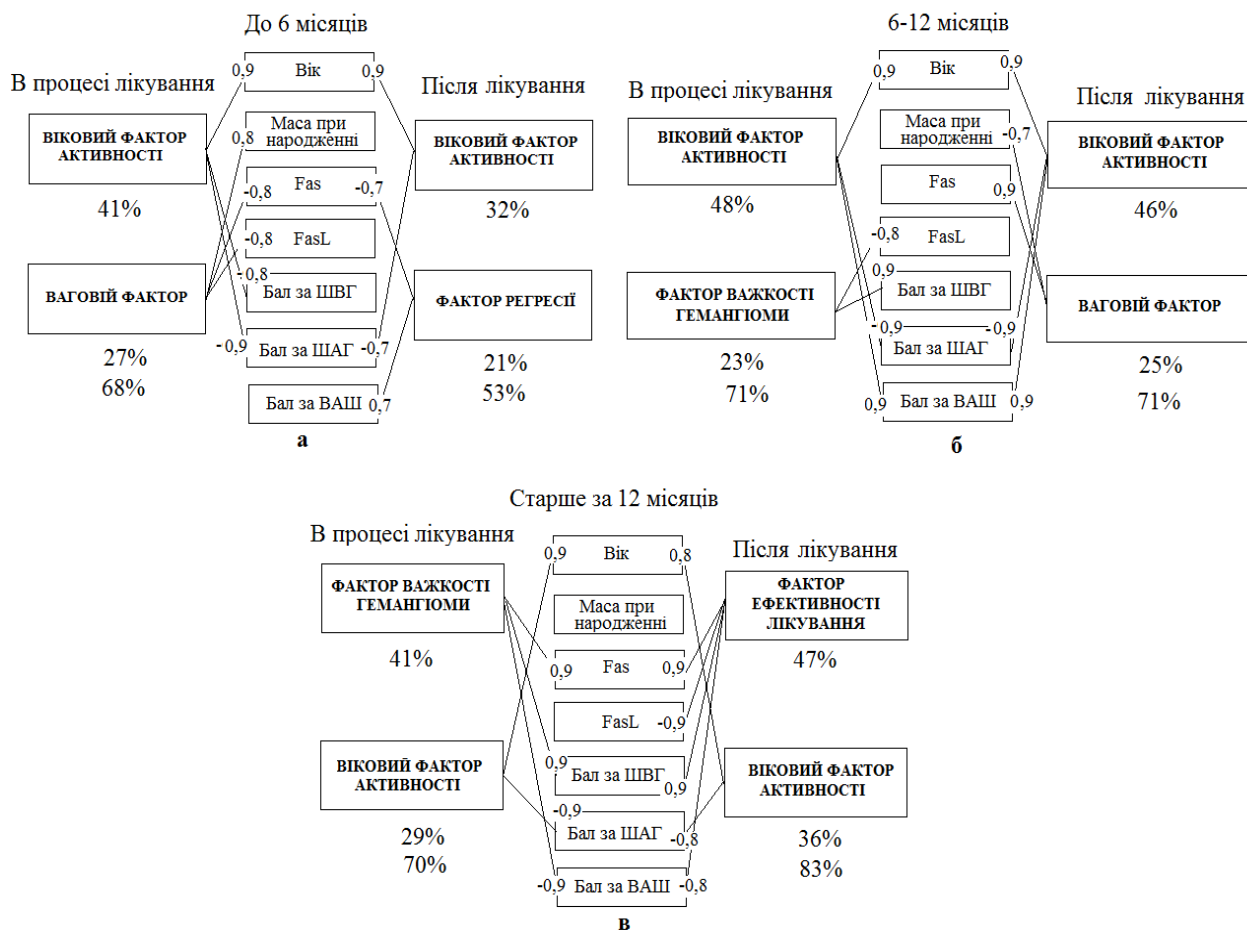


Рис. 3.17. Факторні структури показників пацієнтів з гемангіомою різних вікових груп

У всіх вікових групах дітей з гемангіомою у факторних структурах виявлено по два фактори, що вказує на їхню впливовість.

У молодшій віковій групі (рис. 3.17, а) перший фактор факторної структури, побудований за показниками, одержаними в процесі лікування, названий «віковий фактор активності», пояснює 41 % загальної дисперсії. Дія цього фактора призводить до зменшення активності та важкості гемангіоми на тлі збільшення віку дитини.

Дія другого фактора, названого «ваговим фактором», який пояснює 27 % загальної дисперсії, призводить до зменшення показників апоптозу на тлі збільшення ваги дитини при народженні. Відомо, що низька вага дитини при

народженні є одним із факторів ризику виникнення гемангіоми, а також визначає ступінь її важкості та активності [173].

Показники sFas і sFasL характеризують рівень інтенсивності процесів апоптозу. Концентрація sFasL може бути пропорційна інтенсивності процесів апоптозу [312]. Точний механізм взаємодії між мембранною і розчинною формами Fas і FasL (sFas, sFasL) залишається невідомим [49]. Було зроблено припущення, що розчинний Fas має пригнічуючий ефект на Fas/FasL-опосередкований апоптоз [191]. Сумарний внесок факторів у загальну дисперсію становить 68 %, що вказує на наявність випадкової складової, яка ще збільшилася після лікування. Це є ознакою наявності значних зовнішніх впливів на досліджувану систему показників у дітей молодшого віку.

Після лікування перший фактор змінив свою конфігурацію, він впливає лише на активність гемангіоми, яка знижується при збільшенні віку дитини. Внесок цього фактору у загальну дисперсію зменшився і становить 32 %. Другий фактор, названий «фактором регресії», призводить до збільшення показника ВАШ після лікування, що відбувається паралельно зниженню показника sFas.

У другій віковій групі дітей (рис. 3.17, б) дія першого фактора, побудованого за показниками, одержаними в процесі лікування, призводить до покращення косметичного ефекту лікування на тлі зниження активності гемангіоми (за ШАГ) та збільшення віку дитини. Внесок цього фактора у загальну дисперсію встановить 48 %. Другий фактор структури – «фактор важкості гемангіоми» – викликає підвищення показника за ШВГ на тлі зниження апоптозу. Сумарний внесок обох факторів у загальну дисперсію становить 71 %, що вказує на менший вплив випадкової складової на систему досліджуваних показників ніж у першій віковій групі (рис. 3.17, а).

Дія першого фактора структури, побудованого за показниками, одержаними після лікування, призводить до покращення результатів лікування при збільшенні віку дитини на тлі зниження активності гемангіоми (за ШАГ). Структура зв'язків в системі показників у факторі та його внесок в

загальну дисперсію східний з тим, що одержано в процесі лікування. Однакова конфігурація зв'язків у факторі вказує на продовження позитивних тенденцій щодо регресії гемангіоми під впливом проведеного лікування. Дія «вагового» фактора у цій віковій групі призводить до зниження показників апоптозу зі збільшенням віку дитини. Загальний внесок факторів після лікування також становить 71 %.

У першій та другій вікових групах найбільший внесок у загальну дисперсію робив «віковий» фактор, який вважається головним. У третій віковій групі (рис. 3.17, в) у процесі лікування найбільший внесок (41 %) у загальну дисперсію вносить перший фактор – «фактор важкості гемангіоми», вплив якого призводить до зниження косметичного ефекту лікування гемангіоми на тлі її високої важкості та збільшення показника пригнічення апоптозу sFas. Це збігається з сучасними уявленнями про необхідність раннього початку лікування гемангіоми та зниження косметичного ефекту від лікування при пізньому його початку [179, 276]. Вплив «вікового» фактора проявляється зменшенням активності гемангіоми при збільшенні віку дитини. Внесок обох факторів у загальну дисперсію становить 70 %.

Після лікування в старшій віковій групі, у порівнянні зі станом у процесі лікування та з іншими групами, спостерігається збільшення кількості зв'язків у структурі з 5 до 6, що вказує на зростання детермінованості системи. Вплив фактора «ефективності лікування» призводить до зниження його косметичного ефекту та зростання важкості проявів гемангіоми на тлі блокування проявів апоптозу. Структура зв'язків у другому факторі підтверджує уявлення про зниження активності гемангіоми зі збільшенням віку дитини. Загальний внесок обох факторів у дисперсію становить 83 %, що вказує на незначний вплив випадкової складової.

Таким чином, аналіз структури зв'язків між показниками у факторах, одержаних у різних вікових групах в процесі та після лікування, підтверджує сучасні клінічні уявлення про перебіг і результат лікування гемангіоми у дітей.

Враховуючи клініко-анатомічний поліморфізм гемангіом проведено

загальний аналіз ефективності її лікування консервативними методами з урахуванням морфологічного типу (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Значення показників у пацієнтів з різним морфологічним типом гемангіом, (Me; 25 %, 75 %)

До лікування				
Показник	Морфологічний тип			
	Фокальна (n = 71)	Сегментарна (n = 4)	Недиференційована (n = 7)	Мультифокальна (n = 18)
sFas 1, нг/мл	12,4 (10,2; 13,6)	13,4 (11,9; 14,2)	11,9 (11,4; 12,6)	12,4 (11,0; 14,4)
sFasL 1, нг/мл	3,0 (2,6; 3,7)	3,3 (2,9; 3,7)	3,2 (3,0; 4,1)	3,1 (2,3; 3,1)
ШВГ, бал	4,0 (3,0; 9,0)	3,5 (3,0; 5,0)	9,0 (7,0; 14) ² U = 3,0; p = 0,004	4,5 (3,0; 8,0)
ШАГ 1, бал	11 (7,0; 11)	11 (9,0; 11)	11 (5,0; 13)	7,0 (7,0; 9,0) ^{1,2,3} U ₁ = 412; p = 0,02 U ₂ = 0,5; p = 0,003 U ₃ = 13,5; p = 0,003
ВАШ 1, бал	50 (40; 50)	50 (45; 50)	50 (50; 60)	40 (40; 40)
Після лікування				
sFas 2, нг/мл	12,7 (10,3; 14,2)	12,2 (11,2; 15,3)	13,4 (11,6; 16,2)* Z = 2,2; p = 0,027	12,7 (10,3; 14,2)
sFasL 2, нг/мл	5,8 (4,44; 6,5)* Z = 7,1; p = 0,00000	6,3 (5,7; 6,4)	6,6 (5,5; 8,2)* Z = 2,4; p = 0,017	6,1 (5,2; 6,5)* Z = 3,7; p = 0,000196
ШАГ 2, бал	5,0 (4,0; 6,0)* Z = 5,3; p = 0,00000	5 (4,5; 6,0)	4,0 (2,0; 5,0)* Z = 2,4; p = 0,017	5,0 (4,0; 5,0)* Z = 3,7; p = 0,000254
ВАШ 2, бал	90 (80; 90)* Z = 7,0; p = 0,00000	90 (85; 95)	90 (90; 100)* Z = 2,4; p = 0,017	80 (80; 90)* Z = 3,6; p = 0,000293

Примітки:

1. * – відмінності у значеннях показника до та після лікування у відповідній групі достовірні за критерієм Вілкоксона.

2. ¹ – відмінності у значеннях показника між 1-ю та 4-ю групами достовірні за критерієм Манна-Уїтні.

3. ² – відмінності у значеннях показника між 2-ю та 3-ю групами достовірні за критерієм Манна-Уїтні.

4. ³ – відмінності у значеннях показника між 3-ю та 4-ю групами достовірні за критерієм Манна-Уїтні.

За даними, наведеними у табл. 3.8 можна зробити певні висновки. Так, за значеннями показників sFas і sFasL як до, так і після лікування достовірних відмінностей між різними морфотипами гемангіоми не виявлено. До лікування найбільш важкою за показником ШВГ виявилася недиференційована гемангіома, а достовірно найменш активною – мультифокальна (за ШАГ). Достовірне покращення (за показниками ШАГ та ВАШ) виявлено за всіма типами гемангіоми, окрім сегментарної, що може бути пояснено невеликою кількістю дітей у досліджуваній групі з цим типом гемангіоми.

Для визначення особливостей перебігу та результату лікування різних за морфологічним типом гемангіом було виконано аналіз зміни вмісту у крові пацієнтів розчинних форм Fas і FasL. Для порівняння було необхідно визначити значення біохімічних показників (sFas і sFasL) у нормі. Для цього було проведено їхнє дослідження за участі 15 практично здорових дітей відповідного віку. В результаті встановлено, що середнє значення показника sFas у відповідній віковій групі дітей становить $(11,1 \pm 1,3)$ нг/мл, а sFasL – $(2,6 \pm 0,5)$ нг/мл.

Порівняння вихідних значень показників sFas 1 і sFasL 1 у дітей з різними типами гемангіоми зі значеннями показників у здорових дітей дозволило виявити певні особливості. Так, до лікування за фокальної та мультифокальної гемангіоми обидва показники достовірно не відрізняються від норми; за сегментарної та недиференційованої гемангіоми виявлено достовірні перевищення значень у нормі за показником sFasL 1 ($U = 10$; $p = 0,045$ та $U = 23$; $p = 0,037$ відповідно).

Після лікування за фокальної гемангіоми виявлено достовірне перевищення норми більш ніж у 2 рази за показником sFasL 2 ($U = 18$; $p = 0,000$); за сегментарної – цей показник перевищує норму у 2,4 разу

($U = 0,0$; $p = 0,003$); за недиференційованої – у 2,5 разу ($U = 0,0$; $p = 0,0002$); за мультифокальної – у 2,3 разу ($U = 0,0$; $p = 0,0000$). Таким чином, у всіх групах після лікування показник sFasL 2 достовірно перевищує нормальні значення у 2 – 2,5 разу, що вказує на зміни у процесі апоптозу. Окрім того, за недиференційованої гемангіоми виявлено достовірні відмінності від норми за показником sFas 2 ($U = 13$; $p = 0,005$).

Одержані результати вказують на наявність особливостей у процесах апоптозу, викликаних лікуванням, за різних типів гемангіоми [286].

3.3. Результати лікування дітей з гемангіомами ретроспективної групи

Було проведено ретроспективний аналіз 147 історій хвороб дітей з гемангіомами, які знаходились на лікуванні у стаціонарі ОДКЛ № 1 у період з 2010 р. по 2012 р. Розподіл дітей досліджуваної групи за статтю і віком наведено у табл. 3.9, за даними якої можна зазначити, що достовірна ($\chi^2 = 16,67$; $p < 0,05$) більшість дітей досліджуваної групи знаходилася у віковій групі 0 – 6 місяців. У кожній віковій групі, окрім останньої, а також у всій досліджуваній групі була достовірна більшість дівчаток.

Таблиця 3.9

Розподіл пацієнтів з гемангіомою за статтю та віком, (%)

Стать	Вік, місяці			Всього
	0 – 6	7 – 12	13 – 36	
Хлопчики	24 (26,0 ± 4,6)* $\chi^2 = 40,64$	7 (16,0 ± 5,5)* $\chi^2 = 40,91$	4 (33,0 ± 13,6)	35 (24,0 ± 3,5)* $\chi^2 = 80,67$
Дівчатка	67 (74,0 ± 4,6)	37 (84,0 ± 5,5)	8 (67,0 ± 13,6)	112 (76,0 ± 3,5)
Всього	91 (62,0 ± 4,0)* * $\chi^2 = 16,67$	44 (30,0 ± 3,8)	12 (8,0 ± 2,2)	147

Примітка 1. * – відмінності у частоті трапляння хлопчиків та дівчаток у певній віковій групі достовірні ($p < 0,05$).

Розподіл дітей за статтю і локалізацією гемангіоми наведено у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл пацієнтів за статтю та локалізацією гемангіоми, (%)

Локалізація	Стать		Всього (n = 147)
	Хлопчики (n = 35)	Дівчатка (n = 112)	
Кінцівки, тулуб	13 (37,0 ± 8,2)	42 (38,0 ± 4,6)	55 (37,0 ± 4,0)
Грудна залоза	1 (3,0 ± 2,9)* ** $\chi^2 = 16,67$	1 (1,0 ± 0,9)* ** ¹ $\chi^2 = 48,36$ $\chi^2 = 31,49$ $\chi^2 = 32,15$	2 (2,0 ± 1,2)* ** ¹ $\chi^2 = 61,13$ $\chi^2 = 52,40$ $\chi^2 = 36,21$
Промежина	1 (3,0 ± 2,9)* ** $\chi^2 = 16,67$	3 (3,0 ± 1,6)* ** ¹ $\chi^2 = 42,30$ $\chi^2 = 25,92$ $\chi^2 = 26,56$	4 (3,0 ± 1,4)* ** ¹ $\chi^2 = 55,15$ $\chi^2 = 46,61$ $\chi^2 = 30,87$
Скальп, шия	6 (17,0 ± 6,3)	31 (28,0 ± 4,2)	37 (25,0 ± 3,6)
Обличчя	14 (40,0 ± 8,3)	35 (30,0 ± 4,3)	49 (33,0 ± 3,9)

Примітки:

1. * – відмінності у частоті трапляння гемангіоми на кінцівках і тулубі та в інших місцях достовірні ($p < 0,05$).

2. ** – відмінності у частоті трапляння гемангіоми на обличчі та в інших місцях достовірні ($p < 0,05$).

3. ¹ – відмінності у частоті трапляння гемангіоми в області скальпу і шиї достовірні ($p < 0,05$).

За даними, наведеними у табл. 3.10, можна зазначити, що найчастіше гемангіоми локалізувалися на кінцівках і тулубі (37 % дітей), а також на обличчі (33 %) та шиї (25 %). Усі інші локалізації траплялися у незначному відсотку випадків.

Розподіл пацієнтів ретроспективної групи за статтю та морфологічним типом гемангіоми наведено у табл. 3.11.

За даними табл. 3.11 можна зазначити, що в обох гендерних групах достовірно частіше (88 %) траплялися фокальні гемангіоми, інші морфотипи траплялися у невеликому відсотку випадків.

Таблиця 3.11

Розподіл пацієнтів за статтю та морфологічним типом гемангіоми, (%)

Морфологічний тип	Стать		Всього (n = 147)
	Хлопчики (n = 35)	Дівчатка (n = 112)	
Фокальна	30 (86,0 ± 5,9)	100 (89,0 ± 3,0)	130 (88,0 ± 2,7)
Сегментарна	2 (6,0 ± 4,0)* $\chi^2 = 42,13$	-	2 (2,0 ± 1,2)* $\chi^2 = 225,26$
Недиференційована	1 (3,0 ± 2,9)* $\chi^2 = 48,69$	5 (4,5 ± 2,1)* $\chi^2 = 161,79$	6 (4,0 ± 1,6)* $\chi^2 = 210,28$
Мультифокальна	2 (6,0 ± 4,0)* $\chi^2 = 42,13$	7 (6,5 ± 2,4)* $\chi^2 = 154,75$	9 (6,0 ± 2,0)* $\chi^2 = 199,79$

Примітка. * – відмінності у частоті трапляння фокальної гемангіоми та інших морфотипів достовірні ($p < 0,05$).

У табл. 3.12 наведено розподіл дітей за терміном початку лікування, а також за використаним методом.

Таблиця 3.12

Розподіл пацієнтів ретроспективної групи за методом і терміном початку лікування, (%)

Метод лікування	Вік дитини на початку лікування, місяці			Усього
	0 – 6	7 – 12	13 – 36	
1	2	3	4	5
СТ β-АБ	4 (4,0 ± 2,0)	1 (2,5 ± 1,7)	-	5 (3,4 ± 1,4)* $\chi^2 = 91,27$
ВПВК	20 (21,0 ± 4,1)	4 (10,0 ± 4,7)	-	24 (16,0 ± 3,0)* $\chi^2 = 45,21$
СКТ	-	1 (2,5 ± 1,7)	-	1 (0,6 ± 0,5)* $\chi^2 = 104,28$
ХВ	51 (53,0 ± 5,1)	22 (55,0 ± 7,9)	6 (60,0 ± 15,5)	79 (54,0 ± 4,1)

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5
ЦРВ	9 (9,0 ± 2,9)	4 (10,0 ± 4,7)	-	13 (9,0 ± 2,4)* $\chi^2 = 68,91$
ЕД	-	3 (7,5 ± 4,3)	-	3 (2,0 ± 1,2)* $\chi^2 = 97,68$
ЕК	2 (2,0 ± 1,4)	5 (12,5 ± 5,3)	4 (40,0 ± 15,5)	11 (7,5 ± 2,2)* $\chi^2 = 74,04$
НОЛ	11 (11,0 ± 3,2)	-	-	11 (7,5 ± 2,2)* $\chi^2 = 74,04$
Усього	97 (66,0 ± 3,9)	40 (27,0 ± 3,7)	10 (7,0 ± 2,1)	147

Примітки:

1. * – відмінності у частоті трапляння хірургічного видалення гемангіоми та інших методів лікування достовірні ($p < 0,05$).

2. СТ β -АБ – системна терапія β -адреноблокаторами.

3. ВПВК – внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів.

4. СКТ – склеротерапія.

5. ХВ – хірургічне видалення.

6. ЦРВ – циторедуктивне видалення.

7. ЕД – експандерна дермотензії.

8. ЕК – електрокоагуляція.

9. НОЛ – не отримував лікування.

У пацієнтів ретроспективної групи методом, який найчастіше використовувався, було хірургічне видалення гемангіоми (табл. 3.12). Він був застосований у 54 % випадків. Другим за частотою застосування був метод внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів, який був використаний при лікуванні 16 % дітей.

В цілому хірургічна корекція гемангіоми була застосована у 106 дітей (72 %). Найбільша кількість хірургічних втручань (53 %) з повним видаленням гемангіоми проведена у віці до 6 місяців, з них у 10 дітей (9,4 %) гемангіоми локалізувалися в ділянці обличчя.

За даними проведеного патогістологічного дослідження видалених новоутворень (78 зразків) встановлено, що 60 % з них були капілярними гемангіомами, 37 % – капілярно-кавернозними гемангіомами, 3 % –

піогенними гранульомами.

Хірургічне втручання зазвичай призводить до формування рубців, які певним чином погіршують косметичний ефект лікування. Нами було проведено оцінку за ВАШ результатів лікування 147 пацієнтів, основним методом лікування більшості з яких (106 пацієнтів) було хірургічне втручання (табл. 3.13). Оцінка проведена через рік після завершення лікування.

Таблиця 3.13

Оцінка результатів лікування гемангіоми у дітей ретроспективної групи

Метод лікування	Бал за ВАШ через рік
Системна терапія β-адреноблокаторами (n = 5)	80 ± 10
Внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів (n = 24)	75 ± 5
Склеротерапія (n = 1)	70
Хірургічне видалення (n = 79)	50 ± 10
Циторедуктивне видалення гемангіоми (n = 13)	60 ± 15
Експандерна дермотензія (n = 3)	50 ± 5
Електрокоагуляція (n = 11)	60 ± 10
Не отримували лікування (n = 11)	65 ± 10

За даними табл. 3.13 можна зазначити, що кращий косметичний ефект було отримано завдяки використанню системної терапії β-адреноблокаторами та внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів. Саме хірургічні методи дозволили отримати задовільний або незначно кращий, ніж задовільний результат.

Середній бал за ВАШ у групі хлопчиків становив (62 ± 15) балів, у групі дівчаток – (61 ± 14) балів, тобто гендерних відмінностей у результатах лікування гемангіоми за одержаним косметичним ефектом не виявлено.

У табл. 3.14 наведено розподіл дітей ретроспективної групи відповідно балам за ВАШ з урахуванням статі.

Таблиця 3.14

Розподіл дітей з гемангіомами ретроспективної групи за статтю та косметичним результатом лікування, (%)

Бал за ВАШ	Хлопчики (n = 35)	Дівчатка (n = 112)	Всього (n = 147)
20	1 (3,0 ± 2,9)	1 (0,9 ± 0,8)	2 (1,3 ± 0,8)
30	1 (3,0 ± 2,9)	2 (1,8 ± 1,3)	3 (2,0 ± 1,2)
40	5 (14,0 ± 5,9)	14 (12,5 ± 3,2)	19 (13,0 ± 2,8)
50	3 (9,0 ± 4,8)	11 (10,0 ± 2,8)	14 (9,4 ± 2,4)
60	9 (26,0 ± 7,4)	32 (28,5 ± 4,3)	41 (28,0 ± 3,7)
70	10 (29,0 ± 7,7)	31 (28,0 ± 4,2)	41 (28,0 ± 3,7)
80	6 (16,0 ± 6,2)	19 (16,6 ± 3,5)	25 (17,0 ± 3,1)
90	0	2 (1,8 ± 1,3)	2 (1,3 ± 0,8)

За даними табл. 3.14 можна зазначити, що відмінний результат відмічено лише в 1,3 % випадків. У 16,3 % випадків – задовільний результат, у 82,4 % випадків був досягнутий гарний результат лікування гемангіоми (50 – 90 балів за ВАШ).

Таким чином, проведений аналіз результатів лікування дітей ретроспективної групи показав наявність більш низького косметичного ефекту ніж у дітей проспективної групи, більшість яких лікувалися консервативно.

3.4. Особливості хірургічних втручань у дітей з гемангіомою ретроспективної групи

З урахуванням інтеграції нових розробок електрохірургії та можливостей анестезіології було значно розширено спектр виконаних хірургічних втручань [24], які поділялися на радикальні, відтерміновані та циторедуктивні. Для цього нами було запропоновано певні методики [9, 12, 16, 18, 20, 30].

Повне видалення гемангіоми. Дане втручання виконували у випадках, коли було можливо одномоментно видалити пухлину. Повне видалення гемангіоми було виконано у 79 дітей (75 %). Умовою для використання такого підходу була можливість закриття рани без значних технічних складнощів, а також коли передбачався косметичний результат не гірший за результат консервативного лікування або спостереження. При оперативних втручаннях використовували високочастотну коагуляцію [12, 14, 17, 18].

Циторедуктивне видалення. Цей тип втручання проводили при агресивному зростанні гемангіом у косметично значущих зонах, коли повне видалення було неможливе через виникнення значного дефекту тканин, або був високий ризик травматизації важливих анатомічних структур. Циторедуктивне видалення виконано у 13 дітей (12 %) [10, 12, 37].

Етапна корекція з використанням експандерної дермотензії. Дана методика була використана у випадках, коли видалити пухлину було неможливо через формування значного дефекту м'яких тканин і був наявний дефіцит пластичного матеріалу для закриття післяопераційної рани. Втручання було виконано у 3 дітей [10, 20].

Протипоказаннями до хірургічного лікування були:

1. Прогнозована інтраопераційна або післяопераційна неконтрольована кровотеча.
2. Випадки, в яких очікувані післяопераційні естетичні та/або функціональні результати були б аналогічними або гіршими, ніж після консервативного лікування або спостереження.

Усіх дітей, яким планувалося проведення оперативного лікування, було госпіталізовано у стаціонар. Проводилося стандартне лабораторне обстеження, яке полягало у загальному клінічному аналізі крові з підрахунком кількості тромбоцитів та визначенням часу згортання крові, загальному клінічному аналізі сечі, визначенні групи крові та резус фактора, вмісту глюкози у крові. З інструментальних методів обов'язково виконувалася ЕКГ, за необхідності було призначено огляди суміжних спеціалістів.

Планування способу втручання проводили напередодні, після чого визначали необхідність проведення інфузійної терапії з метою корекції гомеостазу та підготовки препаратів крові для можливої трансфузії, якщо виникне масивна інтраопераційна крововтрата. В день операції за 1 годину до проведення втручання внутрішньовенно вводили добову дозу антибактеріального препарату широкого спектру дії (цефалоспорин).

У процесі оперативного втручання повне або часткове видалення гемангіом проводили з використанням височастотної коагуляції. Втручання проводили в режимі роботи «перекриття» (перемінна напруга з частотою на виході 66 кГц, модуляція відсутня, амплітуда вихідної напруги до 100 В, максимальна вихідна напруга 350 В). Робота у даному режимі була найбільш ефективною за умов підвищеної вологості тканин, що обумовлено характерною для гемангіом кровоточивістю. Видалення гемангіом проводили у поєднанні з одночасним гемостазом, який виконували на межі зі здоровими тканинами, що дозволило чітко диференціювати уражені та незмінені тканини, видаляти пухлини єдиним блоком, виключаючи ймовірність імплантаційного зростання.

При циторедуктивних операціях зменшувався об'єм пухлин, зберігалася достатня кількість пластичного матеріалу для подальших реконструктивно-пластичних втручань. Часткова деваскуляція призводила до призупинення зростання гемангіоми та у великій кількості спостережень – до відсутності потреби остаточного видалення пухлин. Тривалість оперативного втручання у пацієнтів значно зменшувалася і становила ($17 \pm 5,0$) хв, що досягалося скороченням часу, який раніше витрачався на гемостаз, а також гарною візуалізацією тканин, обумовленою відсутністю коагуляційних змін і крові в рані.

Клінічний випадок № 5

Пацієнтка П., 11 місяців, історія хвороби № 2507, госпіталізована з приводу гемангіоми грудної клітки справа. Новоутворення з'явилося у віці 2 тижні, активно збільшувалося у розмірах до 7 місяців. Лікування не проводилося. При огляді було виявлено пухлину передньої поверхні грудної клітки розміром до 9 см × 5 см, яке підвищувалося на 4 см. У центральній

частині утворення спостерігалися включення здорової шкіри (рис. 3.18).



Рис. 3.18. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини П. до лікування

Враховуючи значний об'єм і розмір пухлини, а також передбачуване утворення залишкової фіброзно-жирової тканини, було проведено повне видалення гемангіоми в межах здорових тканин з використанням високочастотного коагулятора (рис. 3.19).

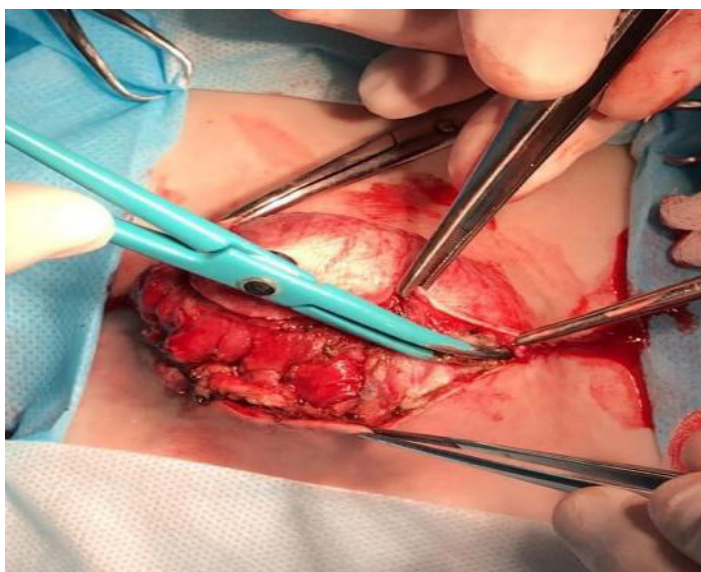


Рис. 3.19. Процес видалення гемангіоми за допомогою високочастотного коагулятора

Після видалення пухлини рана зашита наглухо. Час операції становив 18 хвилин.

Клінічний випадок № 6

Пацієнтка Ф., 12 місяців, історія хвороби № 7212, госпіталізована за зверненням батьків з приводу новоутворення верхньої губи (рис. 3.20). З анамнезу відомо, що дитина лікування не одержувала. При огляді було виявлено м'якотканинне утворення верхньої губи з включеннями судинного компоненту на поверхні. Пухлина розповсюджувалася на шкіру носо-губного трикутника і на слизову оболонку присінку ротової порожнини, деформувало верхню губу, перешкоджаючи повному закриванню рота.



Рис. 3.20. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Ф. до лікування

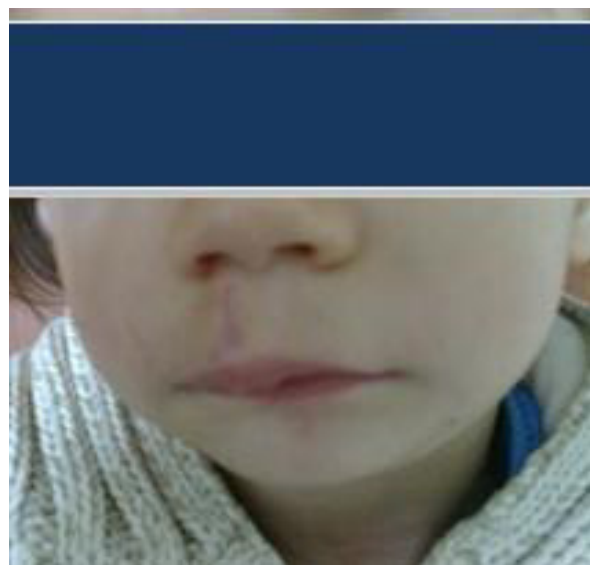
Враховуючи неможливість повної регресії гемангіоми, значний косметичний і функціональний дефект, проведено повне видалення гемангіоми (рис. 3.21), з гарним віддаленим косметичним результатом (рис. 3.22).



Рис. 3.21. Процес видалення гемангіоми за допомогою високочастотного коагулятора



А



Б

Рис. 3.22. Зовнішній вигляд дитини Ф. після операції (А) та у віддалений термін (Б)

Клінічний випадок № 7

Пацієнтка С., 9 місяців, історія хвороби № 1447, госпіталізована з приводу новоутворення правої щоки. За анамнестичними даними гемангіома з'явилася у віці 2 тижні і прогресивно збільшувалася у розмірі до 7 місяців (рис. 3.23).



Рис. 3.23. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини С. на момент звернення

У віці 6 місяців проведена лазерна корекція, яка призвела до утворення рубцевих змін шкіри. Через наявність рубцевих змін шкіри та збереження значного об'єму пухлини проведено її повне хірургічне видалення (рис. 3.24).

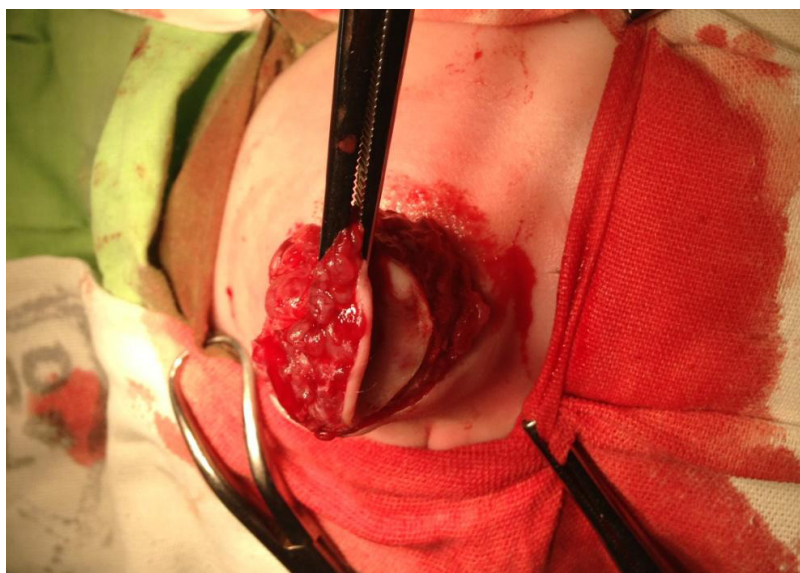


Рис. 3.24. Процес видалення гемангіоми

На рис. 3.25 наведено зовнішній вигляд дитини С. після хірургічного втручання та у віддалений термін.



А



Б

Рис. 3.25. Зовнішній вигляд дитини С. після хірургічного втручання (А) та через місяць після видалення гемангіоми (Б)

Наведені клінічні випадки № 5, № 6, № 7 ілюструють повне видалення гемангіоми. В інших випадках виконати таке втручання не було можливим через високу ймовірність пошкодження важливих структур та утворення великих за площею ранових дефектів.

Показаннями до циторедуктивних втручань були випадки агресивного зростання гемангіом на фоні проведення консервативного лікування та їхні великі розміри [9, 10].

Циторедуктивне втручання передбачає часткове видалення тканини пухлини в межах можливості адекватного закриття операційної рани гемостазуючими швами. Дана методика дозволяла ефективно зменшити об'єм пухлини, зменшити зростання резидуальної тканини та прискорити її регресію. Наведемо клінічні приклади циторедуктивних операцій.

Клінічний випадок № 8

Пацієнт Х., 3 місяці, історія хвороби № 5726, одержував лікування з приводу новоутворення в області перенісся і внутрішнього кута лівого ока, яке з'явилося у віці 2 тижні та активно збільшувалося у розмірах (рис. 3.26).

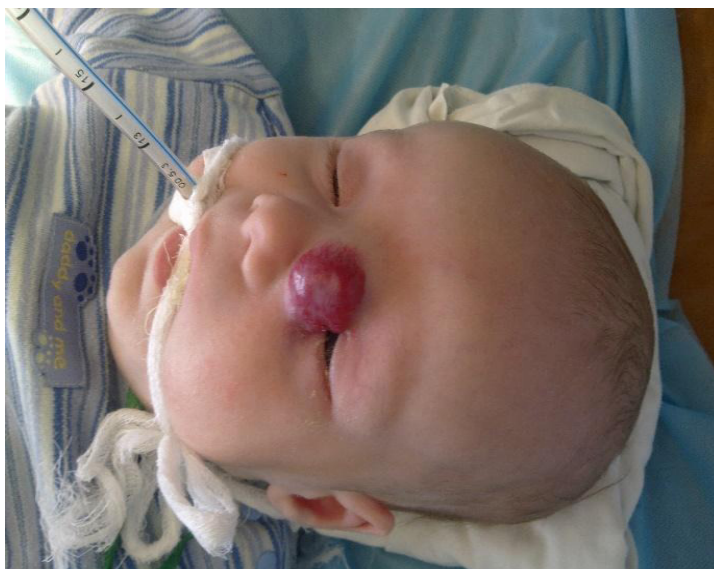


Рис. 3.26. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Х. до лікування

Проводилося консервативне лікування шляхом двократного внутрішньопухлинного введення тріамцинолону ацетоніду, яке не привело до припинення зростання гемангіоми.

У зв'язку з високим ризиком розвитку косметичного дефекту та амбліопії лівого ока, а також неможливістю повного видалення утворення через високу ймовірність травмування важливих структур, проведено циторедуктивне видалення гемангіоми з використанням високочастотної коагуляції (рис. 3.27).



Рис 3.27. Зовнішній вигляд у дитини Х. після видалення гемангіоми

Через місяць після операції відмічалось невиражене зростання залишкової тканини гемангіоми, яке було призупинено внутрішньопухлинним введенням тріамцінолону ацетоніду (рис. 3.28).



Рис. 3.28. Пацієнт Х. через місяць після комплексного лікування

Клінічний випадок № 9

Пацієнтка Ш., 4 місяці, історія хвороби № 11841, госпіталізована з приводу пухлиноподібного утворення тім'яної ділянки (рис. 3.29). У дитини при народженні відмічалася пляма у тім'яній ділянці, яка у віці 3 тижні почала швидко збільшуватися у розмірах зі значним збільшенням площі ураження. За об'єктивними даними відмічено наявність горбистого новоутворення яскраво-червоного кольору діаметром до 7 см, яке підвищувалося над поверхнею шкіри.

З урахуванням площі та об'єму гемангіоми, а також лімітованої мобільності шкіри тім'яної ділянки, проведено її циторедуктивне видалення (рис. 3.30). Залишкова тканина гемангіоми у післяопераційному періоді не зростала.

З метою припинення зростання гемангіоми і створення вільного, повношарового, розтягнутого аутодермотрансплантату для подальших пластичних втручань при гемангіомах великих розмірів, що локалізувалися

над кістковими структурами в ділянці суглобів, кінцівок, грудної клітки, нами розроблено наступну методику етапної хірургічної корекції з використанням експандерної дермотензії [10, 20].



Рис. 3.29. Зовнішній вигляд гемангіоми у дитини Ш. до лікування



Рис 3.30. Циторедуктивне видалення гемангіоми у дитини Ш.

Запропонована оперативна техніка передбачає два етапи. Перший етап включає імплантацію тканинного експандера та його наступне наповнення

для компресії гемангіоми, а також розтягування і росту шкіри. На другому етапі виконується видалення експандера, висічення зони деформації і закриття ранового дефекту розтягнутою шкірою. Між етапами передбачається перерва терміном від 1,5 місяця до 2 місяців. Наведемо клінічний приклад використання запропонованої техніки оперативного втручання.

Клінічний випадок № 10

Пацієнтка Р., 9 місяців, історія хвороби № 712, госпіталізована з приводу новоутворення правого плеча. У дитини у віці 1 місяць з'явилося утворення червоного кольору, яке протягом 3 місяців збільшилося за площею та у висоту. У віці 5 місяців відмічено утворення виразки у центрі пухлини, яку було проліковано консервативним шляхом. З віку 6 місяців на поверхні гемангіоми з'явилися включення здорової шкіри на фоні рубцевого переродження, пов'язаного з виразковим процесом.

На момент огляду над всією поверхнею плечового суглоба визначалося новоутворення округлої форми, з нерівними краями, розмірами 12 см × 8 см, матово-червоного кольору з горбистою поверхнею, м'яко-еластичної консистенції, при натисненні утворення блідне.

З урахуванням локалізації гемангіоми у функціонально значущій ділянці, високого ризику розвитку резидуальних фіброзно-жирових змін, дефіциту пластичного матеріалу, а також відмови батьків від системного лікування було прийнято рішення про проведення оперативного лікування зі створенням повношарового аутодермотрансплантату з подальшим реконструктивно-пластичним втручанням.

Розмір тканинного експандера округлої форми було обрано у відповідності до площі основи гемангіоми. В умовах загального знеболювання виконано економний розтин шкіри та підшкірної клітковини до поверхневої фасції на межі гемангіоми і здорової шкіри довжиною до 3,5 см. Пухлину відсепаровано тупим шляхом на всю площу розповсюдження (рис. 3.31).



Рис. 3.31. Розтин та відсепаровування тканини гемангіоми від поверхневої фасції

Проведено гемостаз. Між фасцією і тканиною пухлини імплантовано латексний експандер із зовнішнім приймальним портом для введення фізіологічного розчину. Рану зашито гемостатичними вузловими швами (рис. 3.32). У післяопераційному періоді накладено компресійну пов'язку.

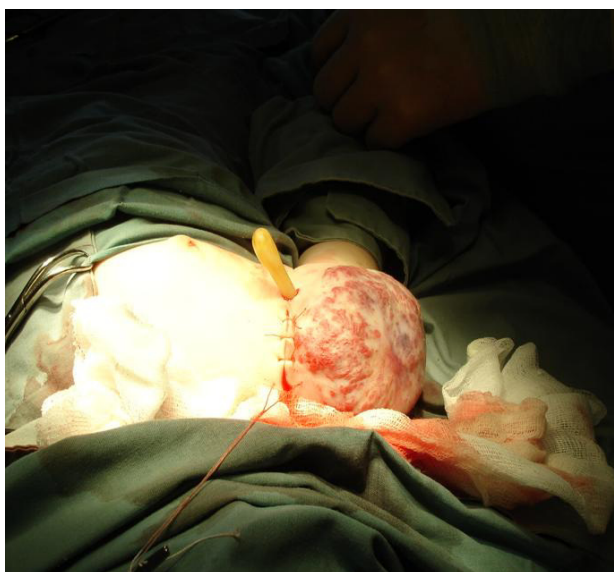


Рис. 3.32. Зовнішній вигляд операційного поля після імплантування експандера в процесі герметизації рани

Дитину виписано зі стаціонару на третю добу післяопераційного періоду. В амбулаторних умовах з 10-ї доби після встановлення експандера ін'єкційною голкою через приймальний порт вводили об'єм фізіологічного розчину, що не перевищував разовий паспортний. Введення фізіологічного розчину проводили двічі на тиждень. Достатнє розтягнення шкіри експандером досягнуто через 7 тижнів. Після повного заповнення паспортного об'єму експандера проведено наступний етап оперативної корекції – етап видалення резидуальних тканин та шкірної пластики. Після проведення пластики щоденно змінювали пов'язки на рані до повного загоєння і зняття швів. При спостереженні протягом року функціональних порушень не виявлено.

Таким чином, доведено ефективність виконання циторедуктивних операцій, а також експандерної дермотензії, що дозволило отримати позитивні результати лікування гемангіом в анатомічно складних місцях, а також гемангіом великих розмірів на тлі недостатнього обсягу тканин для закриття дефектів.

На основі результатів досліджень, одержаних у даному розділі, можна зробити такі висновки:

1. Встановлено, що у достовірній ($p < 0,05$) більшості випадків (71 %) у дітей спостерігається фокальна гемангіома та у 18 % – мультифокальна. Зі збільшенням віку дитини активність і важкість гемангіоми достовірно ($p < 0,05$) зменшується за всіх морфологічних типів. Достовірно частіше спостерігається активне зростання гемангіоми на відміну від абортивного. У групі з активним зростанням гемангіоми достовірно ($p < 0,05$) частіше трапляються дівчатка. У дітей до проведення лікування активність гемангіоми знижується з віком і відповідно зменшується її важкість. Активність і важкість гемангіоми зменшуються після проведення лікування в усіх вікових групах дітей, але при початку лікування гемангіоми у ранні строки косметичний ефект достовірно ($p < 0,05$) підвищується.

2. Встановлено, що лікування гемангіоми за всіх методів розпочиналося достовірно ($p < 0,05$) частіше у віковій групі від народження до

6 місяців. У достовірної ($\chi^2 = 42$; $p < 0,05$) більшості дітей лікування розпочато у зв'язку з її активним зростанням (58 % випадків) у порівнянні з косметичним дефектом (14 % випадків) та у порівнянні з наполяганням батьків (26 % випадків; $\chi^2 = 21,2$; $p < 0,05$). На фоні проведення лікування ознаки регресії гемангіом визначені у терміні до 2 тижнів від його початку у 20 % дітей, у терміні до 1 місяця – у 72 % дітей.

3. Системну терапію β -адреноблокаторами отримувало 17 % пацієнтів, у яких переважною локалізацією гемангіоми були зони обличчя (47 % випадків) і тулубу (23 % випадків). У результаті лікування одержано достовірне ($Z = 3,5$; $p = 0,0004$) зменшення показника за ШАГ в 1,8 разу, що свідчить про зниження активності гемангіоми, а підвищення показника за ВАШ в 1,6 разу – про досягнення косметичного ефекту. Після системної терапії β -адреноблокаторами майже у два рази підвищився показник sFasL на тлі показника sFas, що практично не змінився.

4. Застосування місцевої терапії β -адреноблокаторами у сукупності з компресійним впливом у 52 % дітей призвело до достовірного ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$) зниження активності гемангіоми, покращення косметичного ефекту за ВАШ, достовірного збільшення показників sFas ($Z = 2,6$; $p = 0,01$) і sFasL ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$).

5. Показано, що використання розробленої нами методики внутрішньопухлинного введення кортикостероїду (тріамцинолону ацетоніду) у поєднанні з місцевим застосуванням β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) і компресійного впливу у 8 % дітей з гемангіомами невеликих розмірів (до 1,5 см) у фазі активного зростання дозволило достовірно ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) знизити активність гемангіоми (показник за ШАГ зменшився у 2,2 разу) та покращити косметичний ефект (показник за ВАШ збільшився у 2 рази). На тлі незначного зниження показника sFas достовірно ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) збільшився показник sFasL.

6. Застосування місцевого лікування розчином β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) у 15 % випадків з поверхневими гемангіомами, що

активно зростали, призвело до достовірного ($Z = 3,4$; $p = 0,0007$) зниження активності гемангіоми (у 2,2 разу), покращення косметичного ефекту (в 1,8 разу), збільшення показника sFasL більш, ніж у 2 рази, що підтверджує ефективність проведеного лікування.

7. Встановлено, що референтні значення показника sFas у здорових дітей становить $(11,1 \pm 1,3)$ нг/мл, а FasL – $(2,6 \pm 0,5)$ нг/мл. До лікування фокальної та мультифокальної гемангіом обидва показники достовірно не відрізняються від референтних значень. За всіх видів гемангіоми після лікування показник sFasL достовірно перевищує референтні значення у 2 – 2,5 разу, що вказує на зміни у процесах, пов'язаних з апоптозом.

8. У 72 % дітей ретроспективної групи було застосовано хірургічне лікування гемангіоми, що значно перевищує кількість оперативних втручань у пацієнтів проспективної групи (5 %). Це зумовлено активним впровадженням існуючих і розроблених методів консервативного лікування. Середній бал за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів проспективної групи становив (81 ± 16) балів зі 100 балів, а при лікуванні пацієнтів ретроспективної групи, де переважно використовувалися хірургічні методи лікування, становив (62 ± 15) балів.

Результати дослідження цього розділу наведено в публікаціях:

- Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ. Выбор оптимальной тактики в лечении гемангиом у детей. Медицинские перспективы. 2013;18(3 ч. 2):209-13.
- Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ. Современные возможности в хирургическом лечении обширных гемангиом у детей. Медицина неотложных состояний. 2015;4:22-7.
- Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням високочастотного електрокоагулятора. Патент Україна UA 126515 U. 2018 Черв 25.

- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії. Патент Україна UA 118638 C2. 2019 Лют 11.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Гречаніна ЮБ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2017;4:41-5.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Піонтковська ОВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у дітей. Патент України UA 106672 C2. 2014 Верес 25.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Зменшення агресивності росту гемангіом у новонароджених і дітей раннього віку. В: 24-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2018 Верес 26-28; Київ, Україна. Київ, Клінічна хірургія; 2018. с. 455-6.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Сучасні технології комбінованого лікування поширених гемангіом у дітей. В: 23-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2015 Жовт 22-23; Київ Україна. Київ: Клінічна хірургія; 2015. С. 376-7.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Хірургічне видалення гемангіом з застосуванням високочастотного коагулятора: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 54-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.
- Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Місцева терапія гемангіом β -адреноблокаторами та компресійним впливом: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 280-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.
- Давиденко ВБ, Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП. Консервативне лікування гемангіом у дітей раннього віку. В: Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку. Збірник наукових праць за

матеріалами науково-практичної конференції; 2019 Жовт 18-19; Київ Україна. Київ; 2019. с. 116-8.

- Кравцов ВС, Вівчарук ВП. Комбіноване лікування гемангіом у дітей з використанням сучасних хірургічних технологій. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2017. с. 185-6.

- Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП, Пащенко КЮ. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. Медицина неотложных состояний. 2011;(6):13-9.

- Пащенко ЮВ., Пионтковская ОВ., Вівчарук ВП. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей. Хірургія дитячого віку. 2013;(1):32-6.

- Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in children. Inter Collegas. 2021;8(1):22-9. doi: 10.35339/ic.8.22-29.

- Vivcharuk V. Particularities of the course and treatment hemangiomas of different morphological types in children and their association with soluble forms of FAS and FASL. Science Rise. 2020;6(71):59-67. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001553

- Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Possibilities of local hemangiomas treatment in children. В: II Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії. Матеріали конференції; 2018 Жовт 12-13; Люблін, Польща. Люблін; 2018. с. 65. (Проблеми дитячої хірургії; т. 8, № 1).

- Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Treatment of infantile hemangiomas. Moldavian Journal of Pediatric Surgery. 2017;(1):129.

РОЗДІЛ 4

МОДЕЛІ ПРОГНОЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ

4.1. Розробка моделей прогнозу результатів лікування гемангіоми

Для побудови моделей прогнозу результату лікування гемангіоми у дітей було проведено аналіз показників, які визначалися до та після лікування. В якості результатів лікування було обрано показники за ШАГ, за ВАШ 1 (визначався через 3 місяці від початку лікування) та ВАШ 2 (визначався після закінчення лікування). Показник за ШАГ характеризує активність гемангіоми і в результаті успішного лікування зменшується, а показник за ВАШ визначає косметичний ефект лікування і в процесі успішного лікування збільшується [11].

Цінність розроблених моделей прогнозу полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, які визначаються під час первинного обстеження пацієнтів.

Найбільша кількість дітей з основної групи одержували три види лікування, тому моделі було побудовано саме для них. Перший вид лікування застосовано у групі 1 (Г1) – з використанням пропранололу (17 дітей). Другий – у групі 2 (Г2) – з використанням тимололу (15 дітей), третій – у групі 3 (Г3) – з використанням тимололу з компресією (52 дитини). Всі інші види лікування застосовано у невеликій кількості дітей, тому їхні результати не були використані для побудови моделей прогнозу.

За всіма показниками, які визначалися у пацієнтів, при кожному з видів лікування було проведено кореляційний аналіз та визначено, які показники впливають на його результат.

За першим видом лікування (Г1) було виявлено значимі кореляції між показниками за ШАГ 1 і ШАГ 2, тобто кінцевий результат достовірно залежить від початкової активності гемангіоми. Показник за ВАШ 1

достовірно корелює зі строком появи гемангіоми (СП); показник за ВАШ 2 корелює з показником за ВАШ 1, а також з показником, що відображує наявність відхилення показників клінічного аналізу крові від норми.

За другим видом лікування (Г2) виявлено достовірні зв'язки показника за ШАГ 2 з масою тіла дитини при народженні, терміном початку лікування (ПЛ), тривалістю лікування та ШАГ 1. Показник за ВАШ 1 корелює з масою дитини при народженні, тривалістю лікування та з показником за ШАГ 2. Показник за ВАШ 2 корелює зі значенням показника FasL 1 (на початку лікування).

За третім видом лікування (Г3) виявлено достовірні зв'язки між показником за ШАГ 2 та FasL 1, тривалістю лікування та значенням показника за ШАГ 1. Показник за ВАШ 1 корелює з Fas 2, терміном початку лікування, тривалістю лікування та показником, що характеризує вплив факторів, що провокують зростання гемангіоми.

Встановлено, що показник за ВАШ 2 залежить від морфотипу гемангіоми, глибини її розповсюдження, терміну початку лікування та значення показника за ВАШ 1.

Таким чином, при побудові моделей прогнозу показників за ШАГ та ВАШ на етапі завершення лікування було використано показники, які достовірно корелюють з ними.

Загальна схема побудови моделей прогнозу результату лікування наведена на рис. 4.1. Вихідні дані поділяються залежно від виду лікування на умовні групи Г1, Г2 і Г3. Далі для зменшення розмірності матриць навчальних даних в кожній групі проводиться відбір найбільш значущих показників. Згруповані й очищені дані служать вхідними даними для подальшого синтезу прогнозних моделей. Отримані таким чином моделі в подальшому використовуються для прогнозу результатів лікування (ШАГ 2, ВАШ 1 і ВАШ 2).

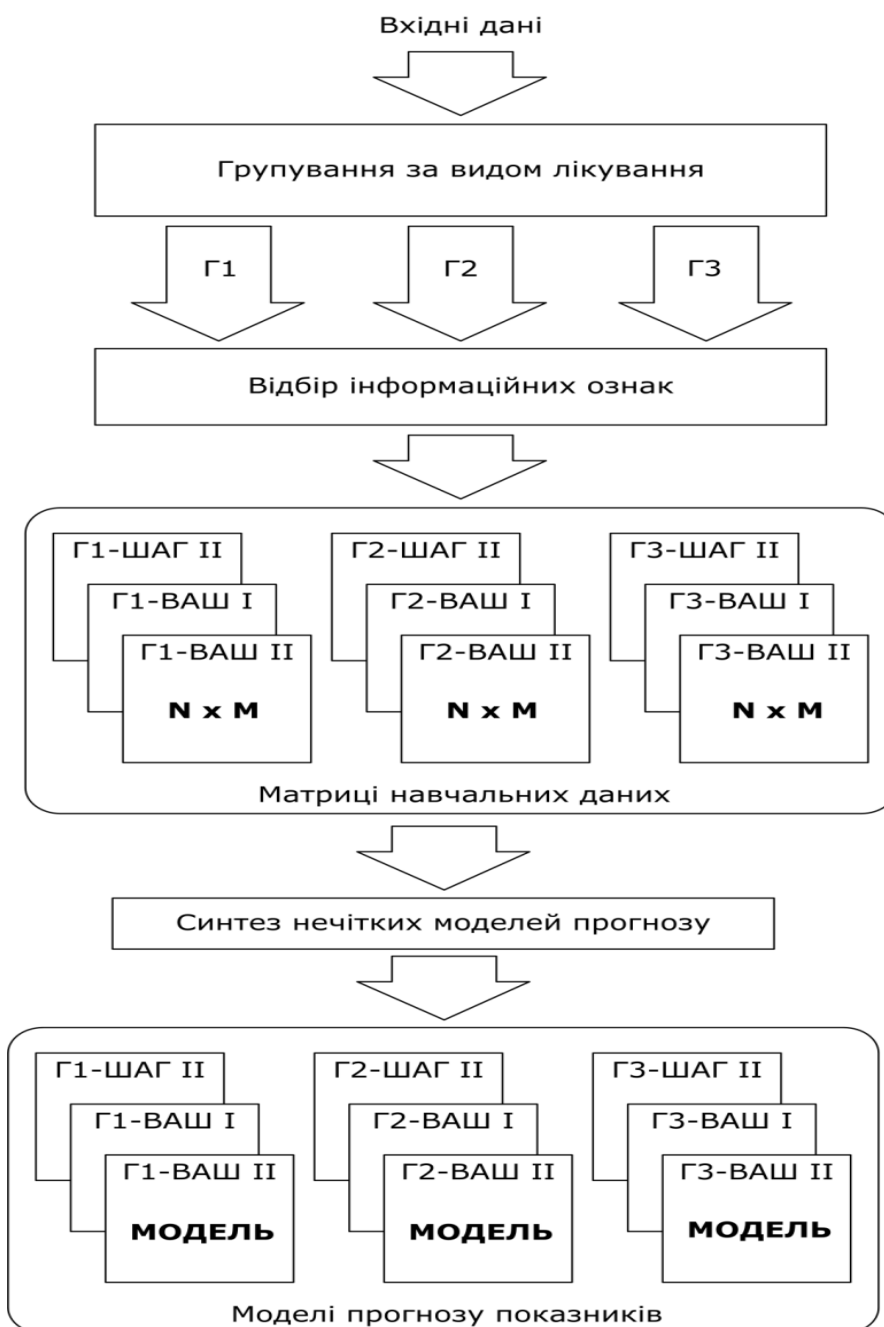


Рис. 4.1. Загальна схема побудови моделей прогнозу результату лікування за різними методами

Синтез моделей прогнозу результату лікування гемангіом за різними методами відбувався за однаковою схемою. Приклад цієї схеми для варіанту лікування Г2 та прогнозу показника за ШАГ 2 наведено на рис. 4.2.

Матриця навчальних даних (Г2 - ШАГ2)

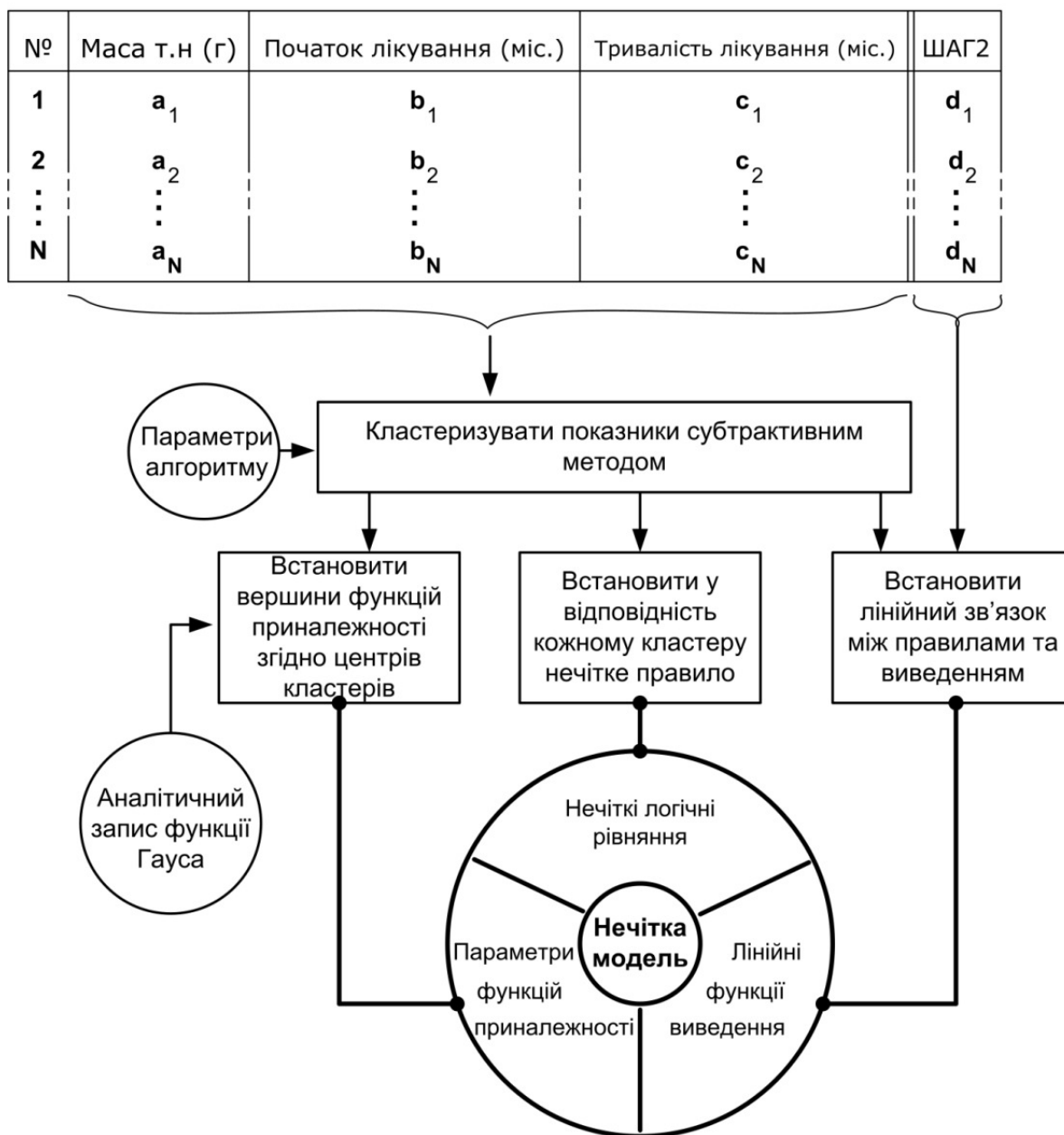


Рис. 4.2. Приклад синтезу нечіткої моделі прогнозу результату лікування гемангіоми (показник за ШАГ 2)

Для отримання нечітких правил і параметризації їхніх функцій приналежності набір вхідних даних кластеризується за субтрактивним методом за гірським алгоритмом [309]. Кожному отриманому в результаті кластеру ставиться у відповідність одне нечітке правило, а координатами центрів кластерів є вершини максимум функції Гауса [46] функції

приналежності. Одночасно з цим розраховуються коефіцієнти лінійної функції виведення. Формальний запис системи нечітких рівнянь, набір координат центрів, параметрів стиснення-розтягування та лінійних рівнянь утворює модель прогнозу. На рис. 4.2 наведено набір показників, за якими будується модель. До них відносяться маса дитини при народженні, строк від народження до початку лікування і тривалість лікування. За цими показниками відбувається кластеризація хворих і розрахунок відповідних параметрів функцій принадлежности.

Після синтезу моделі проводиться її подальша настройка для підвищення точності. Приклад процедури налаштування моделі для другого виду лікування наведено на рис. 4.3.

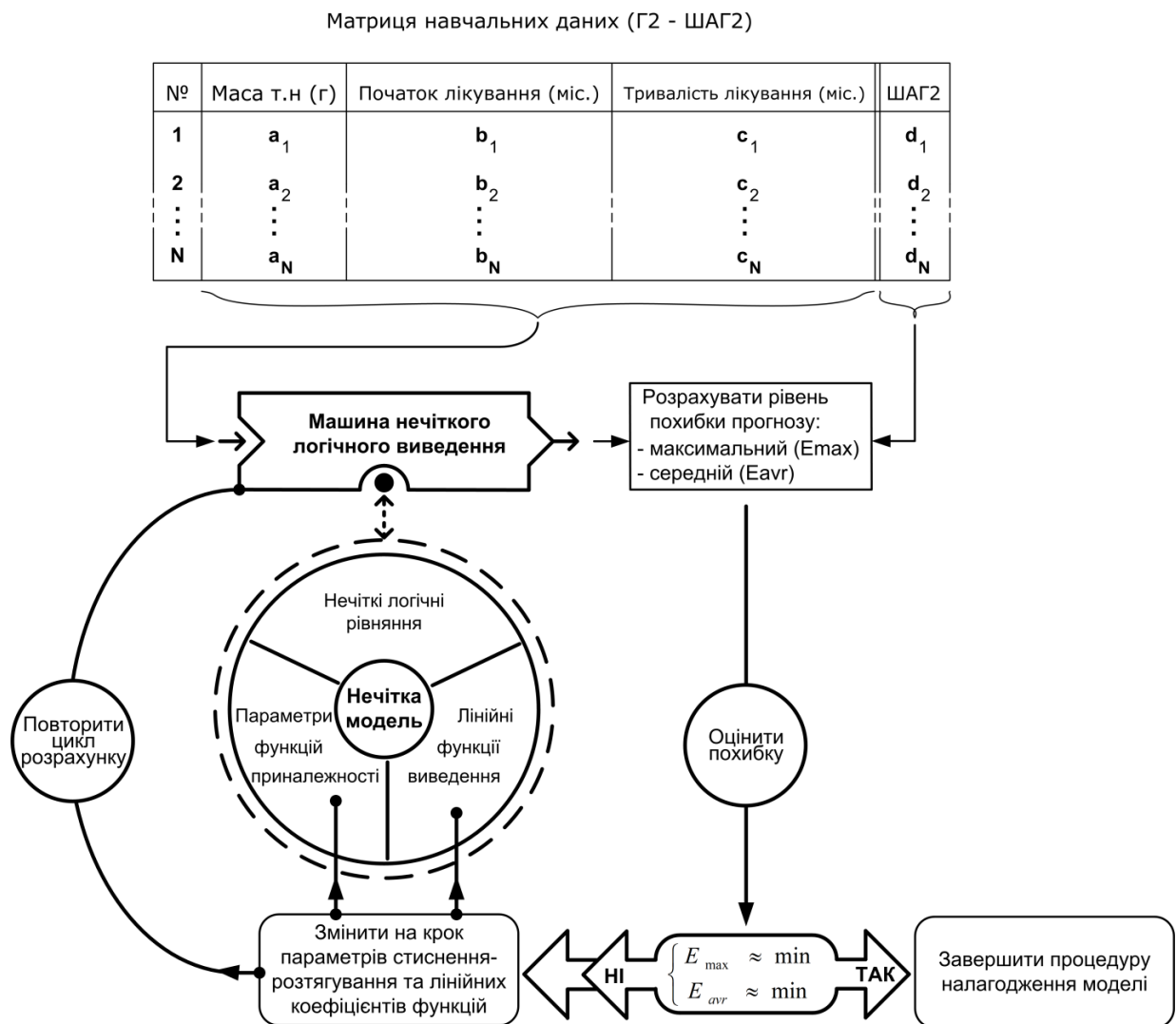


Рис. 4.3. Приклад процедури налаштування нечіткої моделі прогнозу

Формальний запис нечіткої моделі завантажується в машину нечіткого виведення. На її вхід подаються вхідні дані з навчальної вибірки і проводиться розрахунок прогнозу вихідних показників. Далі проводиться розрахунок абсолютних значень помилок прогнозу з використанням моделі і фактичних значень з навчальної вибірки. Після чого проводиться оцінка значень помилок і, якщо їхні рівні не є мінімальними, то проводиться зміна параметрів стиснення-розтягування функції приналежності і коефіцієнтів функції виведення.

Після цього проводиться повторний розрахунок прогнозу показників, рівня помилок і його аналіз до тих пір, поки не буде досягнуто одночасно мінімальне значення максимальної і середньої помилки. Оскільки існує ймовірність отримання неякісних моделей, які достовірно працюють тільки на навчальних даних, після процедур синтезу і налаштування моделей проводиться перевірка їхньої адекватності. Ця процедура складається з почергового виключення з матриці навчальних даних одного рядка з набором показників конкретної дитини і подальшого повторення процедур синтезу і налаштування моделі.

Далі проводиться розрахунок результатів прогнозу з використанням нової отриманої моделі за вхідними даними за виключенням одного набору показників. Після цього аналізуються помилки прогнозу цієї моделі, і якщо їхні величини незначно (менше 1 %) відрізняються від величин помилок повної моделі, то процедура перевірки повторюється для наступного рядка. Таким чином проводиться перевірка кожного рядка матриці навчальних даних. Якщо в результаті процедури для всіх рядків матриці навчальних даних значення помилок прогнозу відрізняються несуттєво, то робиться висновок про адекватність отриманої моделі.

В результаті синтезу було отримано 6 нечітких моделей прогнозу.

Для першої групи дітей, в якій для лікування гемангіом використано пропранолол, правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ШАГ 2 відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^1(X) = \mu_{\text{ПЛ}}^1(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^1(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^2(X) = \mu_{\text{ПЛ}}^2(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^2(x_{\text{ШАГ}1}),$$

де $\mu_{\text{ШАГ}2}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ПЛ}}, x_{\text{ШАГ}1}\}$;

$\mu_{\text{ПЛ}}^n, \mu_{\text{ШАГ}1}^n$ – функції приналежності показника «Початок лікування» (ПЛ) та «ШАГ 1».

У табл. 4.1 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил прогнозування показника за ШАГ 2 при першому виді лікування. У табл. 4.2 наведено коефіцієнти лінійних функції у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2.

Таблиця 4.1

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів	
		ПЛ	ШАГ 1
1	b_1	0,45564	11,23702
	c_1	2,37191	1,57891
2	b_2	2,94054	10,66581
	c_2	1,50242	2,06241

Таблиця 4.2

Коефіцієнти лінійних функції у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2

№ правила	Параметри функції продукції		
	ПЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	-0,91560	-2,32750	34,09969
2	0,61236	1,52964	-13,14608

Для показника за ВАШ 1 для першого виду лікування правила бази знань розробленої моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{ВАШ1}^1(X) = \mu_{СП}^1(x_{СП}) \wedge \mu_{ПЛ}^1(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ШАГ1}^1(x_{ШАГ1}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^2(X) = \mu_{СП}^2(x_{СП}) \wedge \mu_{ПЛ}^2(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ШАГ1}^2(x_{ШАГ1}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^3(X) = \mu_{СП}^3(x_{СП}) \wedge \mu_{ПЛ}^3(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ШАГ1}^3(x_{ШАГ1}),$$

де $\mu_{ВАШ1}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{СП}, x_{ПЛ}, x_{ШАГ1}\}$;

$\mu_{СП}^n, \mu_{ПЛ}^n, \mu_{ШАГ1}^n$ – функції приналежності показників «Строки появи» (СП), «Початок лікування» (ПЛ) та «ШАГ 1».

У табл. 4.3 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1, у табл. 4.4 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1.

Таблиця 4.3

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів		
		СП	ПЛ	ШАГ 1
1	b_1	0,99999	1,99984	11,00042
	c_1	0,17677	2,29756	1,05907
2	b_2	0	4,00002	10,99991
	c_2	0,17677	2,29812	1,06083
3	b_3	0,00356	6,00006	6,99991
	c_3	0,19637	2,29824	1,06049

Коефіцієнти лінійних функції у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1

№ правила	Параметри функції продукції			
	СП	ПЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	43,47862	-3,16828	-3,39991	43,48105
2	0,08122	3,35036	3,36699	9,56281
3	237,36575	-34,64425	-25,42599	445,84943

Правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ВАШ 2 для першого виду лікування відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{ВАШ2}^1(X) = \mu_{ШАГ1}^1(x_{ШАГ1}) \wedge \mu_{ВПКАК}^1(x_{ВПКАК}),$$

$$\mu_{ВАШ2}^2(X) = \mu_{ШАГ1}^2(x_{ШАГ1}) \wedge \mu_{ВПКАК}^2(x_{ВПКАК}),$$

$$\mu_{ВАШ2}^3(X) = \mu_{ШАГ1}^3(x_{ШАГ1}) \wedge \mu_{ВПКАК}^3(x_{ВПКАК}),$$

$$\mu_{ВАШ2}^4(X) = \mu_{ШАГ1}^4(x_{ШАГ1}) \wedge \mu_{ВПКАК}^4(x_{ВПКАК}),$$

де $\mu_{ВАШ2}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{ШАГ1}, x_{ВПКАК}\}$;

$\mu_{ШАГ1}^n, \mu_{ВПКАК}^n$ – функції приналежності показників «ШАГ 1» і «Відхилення показників клінічного аналізу крові» (ВПКАК).

У табл. 4.5 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 2, у табл. 4.6 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 2.

Таблиця 4.5

**Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій
приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 2**

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів	
		ШАГ 1	ВПКАК
1	b_1	50	2
	c_1	7,07107	0,17677
2	b_2	40	1
	c_2	7,07107	0,17677
3	b_3	60	1
	c_3	7,07107	0,17677
4	b_4	20	1
	c_4	7,07107	0,17677

Таблиця 4.6

**Коефіцієнти лінійних функції у виведеннях нечітких правил моделі
прогнозу показника за ВАШ 2**

№ правила	Параметри функції продукції		
	ШАГ 1	ВПКАК	Залишковий член
1	0,00002	35,99981	17,99992
2	2,80138	-19,17327	-19,17328
3	0,59412	24,26676	24,26678
4	5,38970	-33,69262	-33,69262

Для другої групи дітей, в якій для лікування гемангіом використано тимолол, правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ШАГ 2 відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^1(X) = \mu_{\text{МАСА}}^1(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^1(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^1(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^1(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^2(X) = \mu_{\text{МАСА}}^2(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^2(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^2(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^2(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^3(X) = \mu_{\text{МАСА}}^3(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^3(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^3(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^3(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^4(X) = \mu_{\text{МАСА}}^4(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^4(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^4(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^4(x_{\text{ШАГ}1}),$$

де $\mu_{\text{ШАГ}2}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{МАСА}}, x_{\text{ПЛ}}, x_{\text{ТЛ}}, x_{\text{ШАГ}1}\}$;

$\mu_{\text{МАСА}}^n, \mu_{\text{ПЛ}}^n, \mu_{\text{ТЛ}}^n, \mu_{\text{ШАГ}1}^n$ – функції приналежності показників «Маса т.н.», «Початок лікування» (ПЛ), «Тривалість лікування» (ТЛ) і «ШАГ 1».

Можна зазначити, що для другого виду лікування дітей з гемангіомою інформативними виявилися показники, які відрізняються від показників для першого виду лікування. Додалися показники маси тіла дитини при народженні та тривалість лікування. Окрім того, результат лікування за ШАГ 2 залежить від початкової активності гемангіоми за ШАГ 1.

У табл. 4.7 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил, у табл. 4.8 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2.

Таблиця 4.7

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів			
		МАСА	ПЛ	ТЛ	ШАГ 1
1	2	3	4	5	6
1	b_1	3299.9999	2.99931	6.00914	11.99660
	c_1	281.07494	3.88944	1.07783	1.24017
2	b_2	2489.9999	1.99999	11.00002	10.99999
	c_2	281.07494	3.88908	1.06061	1.23743

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6
3	b_3	3450	11.9999	6.0000	5.0000
	c_3	281.07494	3.88908	1.06066	1.23743
4	b_4	3650.00002	4.00103	8.00004	10.9999
	c_4	281.07491	3.88829	1.06059	1.23743

Таблиця 4.8

Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2

№ правила	Параметри функції продукції				
	МАСА	ПЛ	ТЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	-0.00050	-0.43116	-0.21346	0.64432	1.34008
2	0.00108	-0.95539	0.053492	0.41987	0.01314
3	0.00178	-0.23836	0.07731	-0.15010	-0.00151
4	-0.00602	-0.16142	0.68396	1.99388	0.33400

Для цього методу лікування (з використанням тимололу) правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ВАШ 1 відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{ВАШ1}^1(X) = \mu_{МАСА}^1(x_{МАСА}) \wedge \mu_{ТЛ}^1(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ШАГ2}^1(x_{ШАГ2}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^2(X) = \mu_{МАСА}^2(x_{МАСА}) \wedge \mu_{ТЛ}^2(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ШАГ2}^2(x_{ШАГ2}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^3(X) = \mu_{МАСА}^3(x_{МАСА}) \wedge \mu_{ТЛ}^3(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ШАГ2}^3(x_{ШАГ2}),$$

де $\mu_{ВАШ1}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{МАСА}, x_{ТЛ}, x_{ШАГ2}\}$;

$\mu_{МАСА}^n, \mu_{ТЛ}^n, \mu_{ШАГ1}^n$ – функції приналежності показників «Маса т.н.», «Тривалість лікування» і «ШАГ 2».

Показник за ШАГ 2 розраховується з використанням моделі, описаної вище.

У табл. 4.9 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил, у табл. 4.10 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1.

Таблиця 4.9

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів		
		МАСА	ТЛ	ШАГ 2
1	b_1	3300.00611	6.51776	5.00027
	c_1	281.08924	0.40911	1.24541
2	b_2	2489.99999	11.00091	5.99963
	c_2	281.07493	1.05853	1.23723
3	b_3	3399.9936	4.90436	3.22036
	c_3	281.06509	0.76197	1.53390

Таблиця 4.10

Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1

№ правила	Параметри функції продукції			
	МАСА	ТЛ	ШАГ 2	Залишковий член
1	0.002266	2.51050	-10.72912	78.88581
2	0.01815	0.98205	-0.74490	-11.49587
3	-0.02642	-11.96224	3.71580	195.88957

Правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ВАШ 2 при другому методі лікування (з використанням тимололу) відповідають

системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ВАНШ}2}^1(X) = \mu_{\text{МАСА}}^1(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{sFasL1}}^1(x_{\text{sFasL1}}) \wedge \mu_{\text{ВАНШ}1}^1(x_{\text{ВАНШ}1}),$$

$$\mu_{\text{ВАНШ}2}^2(X) = \mu_{\text{МАСА}}^2(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{sFasL1}}^2(x_{\text{sFasL1}}) \wedge \mu_{\text{ВАНШ}1}^2(x_{\text{ВАНШ}1}),$$

$$\mu_{\text{ВАНШ}2}^3(X) = \mu_{\text{МАСА}}^3(x_{\text{МАСА}}) \wedge \mu_{\text{sFasL1}}^3(x_{\text{sFasL1}}) \wedge \mu_{\text{ВАНШ}1}^3(x_{\text{ВАНШ}1}),$$

де $\mu_{\text{ВАНШ}2}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{МАСА}}, x_{\text{sFasL1}}, x_{\text{ВАНШ}1}\}$;

$\mu_{\text{МАСА}}^n, \mu_{\text{sFasL1}}^n, \mu_{\text{ВАНШ}1}^n$ – функції приналежності показників «Маса т.н.», «sFasL 1» і «ВАНШ 1».

У цьому випадку інформативними показниками для прогнозування показника за ВАНШ 2 виявилися маса тіла дитини при народженні, розрахований раніше з використанням попередньої моделі показник ВАНШ 1 і показник sFasL 1.

У табл. 4.11 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАНШ 2, у табл. 4.12 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАНШ 2.

Таблиця 4.11

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАНШ 2

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів		
		МАСА	sFasL1	ВАНШ 1
1	b_1	3349.99954	2.69662	49.96784
	c_1	281.07596	0.36818	6.95490
2	b_2	3400.00076	3.86296	50.03222
	c_2	281.07331	0.87762	7.18036
3	b_3	2490.00062	2.65073	40.01639
	c_3	281.07618	0.65088	7.09410

Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 2

№ правила	Параметри функції продукції			
	МАСА	sFasL 1	ВАШ 1	Залишковий член
1	0.07806	-7.10915	-9.89118	328.83188
2	-0.14473	-21.53955	19.66621	-325.65788
3	-0.02837	1.38769	0.44512	140.28069

У третій групі дітей з гемангіомою, в якій використовувалося лікування тимололом із компресією, правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ШАГ 2 відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^1(X) = \mu_{\text{ПЛ}}^1(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^1(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^1(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^2(X) = \mu_{\text{ПЛ}}^2(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^2(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^2(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^3(X) = \mu_{\text{ПЛ}}^3(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^3(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^3(x_{\text{ШАГ}1}),$$

де $\mu_{\text{ШАГ}2}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{ПЛ}}, x_{\text{ТЛ}}, x_{\text{ШАГ}1}\}$;

$\mu_{\text{ПЛ}}^n, \mu_{\text{ТЛ}}^n, \mu_{\text{ШАГ}1}^n$ – функції приналежності показників «Початок лікування», «Тривалість лікування» і «ШАГ 1».

У табл. 4.13 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2, у табл. 4.14 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2.

Таблиця 4.13

**Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій
приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2**

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів		
		ПЛ	ТЛ	ШАГ 1
1	b_1	4.04987	9.23150	9.54471
	c_1	7.13694	2.31504	1.41930
2	b_2	10.54867	6.56689	7.04205
	c_2	7.59017	2.57315	1.93357
3	b_3	1.5804738	10.70779	12.43499
	c_3	7.75730	2.19867	1.04854

Таблиця 4.14

**Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі
прогнозу показника за ШАГ 2**

№ правила	Параметри функції продукції			
	ПЛ	ТЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	0.04697	-0.97781	-2.78159	37.51389
2	0.04201	0.20244	0.22423	-0.51623
3	0.02879	-2.0061	-13.41626	188.41206

Нами запропоновано ще одну модель прогнозу показника за ШАГ 2 з використанням показника sFasL 1. У цьому випадку правила бази знань розробленої моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^1(X) = \mu_{\text{FasL}1}^1(x_{\text{MACA}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^1(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^1(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^1(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^2(X) = \mu_{\text{FasL}1}^2(x_{\text{FasL}1}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^2(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^2(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^2(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^3(X) = \mu_{\text{FasL}1}^3(x_{\text{FasL}1}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^3(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^3(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^3(x_{\text{ШАГ}1}),$$

$$\mu_{\text{ШАГ}2}^4(X) = \mu_{\text{FasL}1}^4(x_{\text{FasL}1}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^4(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ТЛ}}^4(x_{\text{ТЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ}1}^4(x_{\text{ШАГ}1}),$$

де $\mu_{\text{ШАГ}2}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{FasL}}, x_{\text{ПЛ}}, x_{\text{ТЛ}}, x_{\text{ШАГ}1}\}$;

$\mu_{\text{FasL}}^n, \mu_{\text{ПЛ}}^n, \mu_{\text{ТЛ}}^n, \mu_{\text{ШАГ}1}^n$ – функції приналежності показників «sFasL 1», «Початок лікування», «Тривалість лікування» та «ШАГ 1».

Цей варіант може бути використаний, якщо у дитини визначався показник sFasL 1. В інших випадках може бути використана попередня модель для прогнозування показника за ШАГ 2. Порівняння результатів моделювання за першою та другою моделлю показало, що менше помилок прогнозу (завищення або заниження результату на 1 бал) дає друга модель, але у випадках, коли показник sFasL 1 не визначався, розрахунок проводиться за першою моделлю.

У табл. 4.15 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил, у табл. 4.16 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2 з використанням показника sFasL 1.

Таблиця 4.15

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ШАГ 2

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів			
		sFasL 1	ПЛ	ТЛ	ШАГ 1
1	b_1	2.74014	4.00019	7.96172	10.97335
	c_1	0.77895	7.24679	2.67959	1.57543
2	b_2	3.10060	6.99722	6.98443	7.00360
	c_2	0.68614	7.23292	2.63890	1.41530
3	b_3	2.18554	3.00220	9.04629	11.00852
	c_3	0.82796	7.2505	2.58528	1.26707
4	b_4	5.06021	17.00066	7.00400	7.01129
	c_4	0.69595	7.26038	2.65447	1.45941

**Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі
прогнозу показника за ШАГ 2**

№ правила	Параметри функції продукції				
	sFasL 1	ПЛ	ТЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	4.94327	-0.00076	-1.91235	-0.51109	-7.85560
2	0.01736	-0.11491	0.93155	2.21922	-17.18075
3	13.93488	-0.02738	-0.85857	-2.54968	30.65075
4	-0.63847	-0.01298	-0.06176	-0.22361	9.18881

Для розрахунку показника за ВАШ 1 при використанні для лікування гемангіоми тимололу та компресії було використано термін від народження до початку лікування, тривалість лікування та наявність впливу факторів, провокуючих зростання утворення. Правила бази знань розробленої моделі відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{ВАШ1}^1(X) = \mu_{ПЛ}^1(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ТЛ}^1(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ВФПРУ}^1(x_{ВФПРУ}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^2(X) = \mu_{ПЛ}^2(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ТЛ}^2(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ВФПРУ}^2(x_{ВФПРУ}),$$

$$\mu_{ВАШ1}^3(X) = \mu_{ПЛ}^3(x_{ПЛ}) \wedge \mu_{ТЛ}^3(x_{ТЛ}) \wedge \mu_{ВФПРУ}^3(x_{ВФПРУ}),$$

де $\mu_{ВАШ1}^n(X)$ – ступень виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{ПЛ}, x_{ТЛ}, x_{ВФПРУ}\}$;

$\mu_{ПЛ}^n, \mu_{ТЛ}^n, \mu_{ВФПРУ}^n$ – функції приналежності показників «Початок лікування» (ПЛ), «Тривалість лікування» (ТЛ) та «Вплив факторів, провокуючих ріст утворення» (ВФПРУ).

У табл. 4.17 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил, у табл. 4.18 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1.

Таблиця 4.17

**Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій
приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 1**

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів		
		ПЛ	ТЛ	ВФПЛУ
1	b_1	4.94812	7.54058	0.18696
	c_1	7.84205	2.61377	0.11640
2	b_2	4.89805	5.13560	-0.19108
	c_2	6.01320	2.87526	0.08382
3	b_3	24.92352	6.23609	-0.00533
	c_3	7.27138	3.07178	0.12971

Таблиця 4.18

**Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі
прогнозу показника за ВАШ 1**

№ правила	Параметри функції продукції			
	ПЛ	ТЛ	ВФПЛУ	Залишковий член
1	0.48421	0.14491	-88.36075	63.84785
2	-10.38864	-45.14382	0	302.10594
3	0.14339	-4.45224	504.29911	74.71156

Правила бази знань розробленої моделі прогнозу показника за ВАШ 2 при третьому виді лікування відповідають системі нечітких логічних рівнянь:

$$\mu_{\text{ВАШ2}}^1(X) = \mu_{\text{Морф}}^1(x_{\text{Морф}}) \wedge \mu_{\text{ГР}}^1(x_{\text{ГР}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^1(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ1}}^1(x_{\text{ШАГ1}}),$$

$$\mu_{\text{ВАШ2}}^2(X) = \mu_{\text{Морф}}^2(x_{\text{Морф}}) \wedge \mu_{\text{ГР}}^2(x_{\text{ГР}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^2(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ1}}^2(x_{\text{ШАГ1}}),$$

$$\mu_{\text{ВАШ2}}^3(X) = \mu_{\text{Морф}}^3(x_{\text{Морф}}) \wedge \mu_{\text{ГР}}^3(x_{\text{ГР}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^3(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ1}}^3(x_{\text{ШАГ1}}),$$

$$\mu_{\text{ВАШ2}}^4(X) = \mu_{\text{Морф}}^4(x_{\text{Морф}}) \wedge \mu_{\text{ГР}}^4(x_{\text{ГР}}) \wedge \mu_{\text{ПЛ}}^4(x_{\text{ПЛ}}) \wedge \mu_{\text{ШАГ1}}^4(x_{\text{ШАГ1}}),$$

де $\mu_{\text{ВАН2}}^n(X)$ – ступінь виконання правил нечіткої бази знань для вхідного вектора показників $X = \{x_{\text{Морф}}, x_{\text{ГР}}, x_{\text{ПЛ}}, x_{\text{ШАГ1}}\}$;

$\mu_{\text{Морф}}^n, \mu_{\text{ГР}}^n, \mu_{\text{ПЛ}}^n, \mu_{\text{ШАГ1}}^n$ – функції приналежності показників «Морфологія» (Морф), «Глибина розповсюдження» (ГР), «Початок лікування» (ПЛ) та «ШАГ 1».

Особливістю даної моделі є те, що для прогнозування показника за ВАН 2 додатково враховано морфотип гемангіоми (показник «Морфологія») та глибина її розповсюдження.

У табл. 4.19 наведено координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил, у табл. 4.20 – коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАН 2.

Таблиця 4.19

Координати вершин і параметри стиснення-розтягування функцій приналежності нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАН 2

№ правила	Параметри функцій приналежності	Значення параметрів			
		Морф	ГР	ПЛ	ШАГ 1
1	b_1	1.00306	2.97612	3.00911	10.98626
	c_1	0.54798	0.41375	7.25622	1.43485
2	b_2	0.88875	0.98062	2.98726	11.23317
	c_2	0.28060	0.31574	7.23922	0.80412
3	b_3	4.00169	0.99430	11.00006	6.99994
	c_3	0.52695	0.32020	7.24778	1.41216
4	b_4	1.05181	0.98842	17.97470	7.06412
	c_4	0.62424	0.21666	7.29279	1.49773

Результати оцінювання точності моделей прогнозу показників, які характеризують ефективність лікування гемангіом у дітей, наведено у таблиці 4.21.

Таблиця 4.20

Коефіцієнти лінійних функцій у виведеннях нечітких правил моделі прогнозу показника за ВАШ 2

№ правила	Параметри функції продукції				
	Морф	ГР	ПЛ	ШАГ 1	Залишковий член
1	-14.42090	-3.46707	-1.06219	-2.30175	132.50679
2	-44.45886	89.34254	-1.48230	-1.90329	67.70261
3	-16.39765	21.99210	-3.06626	-5.22195	192.65124
4	-4.76024	-51.65895	1.18240	15.68240	-0.30227

Таблиця 4.21

Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів

Метод лікування	Показник, %		
	ШАГ 2	ВАШ 1	ВАШ 2
З використанням пропранололу	7,1	2,2	3,7
З використанням тимололу	0,03	2,7	0,98
З використанням тимололу з компресією	9,1	9,4	5,0

За даними табл. 4.21 можна зазначити, що всі моделі мають достатню точність прогнозування показників, що дозволяє використовувати їх на етапі вибору методу лікування гемангіоми.

Обмеженнями розроблених моделей є визначені з навчальної вибірки терміни лікування гемангіоми різними методами. Лікування пропранололом дітей навчальної вибірки відбувалося у термін від 5 місяців до 16 місяців, лікування тимололом – від 5 місяців до 11 місяців, тимололом з компресією – від 4 місяців до 19 місяців. Тому при використанні моделей обрані бажані терміни лікування для кожного методу повинні знаходитися в означених

межах. При збільшенні кількості пацієнтів, які лікувалися означеними методами, інтервали придатності моделей прогнозу можуть бути змінені.

Вихідні дані, використані в роботі, оброблялися та аналізувалися із застосуванням системи комп'ютерної алгебри Scilab [252]. Інструментальний пакет нечіткої логіки sciFLT, який реалізує машину нечіткого логічного висновку Сугено в Scilab, використовувався для розробки моделей прогнозу. Нечіткі моделі в Scilab є текстовими файлами з формалізованим описом функцій приналежності (тип апроксимуючої функції з параметрами), матриці з коефіцієнтами лінійних функцій у висновках правил і типу системи нечіткого виведення (Сугено).

Для застосування вже розроблених моделей в процесі супроводу лікування гемангіоми у дітей можливості системи Scilab надлишкові, а її інтерфейс не придатний для використання користувачем, який не має відповідних практичних навичок. Із цієї причини для практичного використання результатів роботи у клінічній практиці було розроблено графічний додаток для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями, а також інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, використання якого не потребує додаткового навчання персоналу.

Додаток розроблений з використанням мови програмування C # і програмної платформи Microsoft NET Framework. Програмна реалізація машини нечіткого логічного виходу використовує вільно поширювану програмну бібліотеку Fuzzy Logic Library for Microsoft Net (fuzzynet) [119], що надається її автором у вигляді динамічної бібліотеки коду, що виконується, або вихідного коду на мові програмування C #.

4.2. Результати використання розроблених моделей прогнозу

На основі проведених досліджень і порівняльної оцінки результатів лікування дітей консервативними та хірургічними методами було визначено найбільш інформативні показники, які впливають на результат, та

розроблено систему підтримки прийняття рішень лікарем щодо індивідуалізованого вибору найбільш ефективного методу лікування гемангіоми. З використанням цієї системи було розроблено метод вибору оптимального підходу до лікування гемангіоми. Метод полягає у наступному:

1. При первинному обстеженні дитини та опитуванні батьків визначаються такі інформативні показники: вага дитини при народженні, термін появи гемангіоми, термін початку лікування від появи гемангіоми, тривалість лікування, активність гемангіоми за ШАГ, її морфотип, глибина розповсюдження, наявність провокуючих факторів, а також призначається визначення лабораторних показників sFas, sFas 1 та показників клінічного аналізу крові.

2. Вказується бажаний термін лікування з визначених інтервалів для кожного методу лікування, за який необхідно отримати відповідний косметичний результат (високі бали за ВАШ та низькі за ШАГ).

3. Для вибору оптимального індивідуалізованого методу лікування, який дозволить отримати відповідний косметичний результат у визначений термін, використовуються розроблені моделі прогнозу ефективності лікування та програмний додаток для їх реалізації.

4. У програмний додаток підставляються відповідні значення показників конкретної дитини і бажаний термін лікування, після чого визначається найбільш придатний за косметичним ефектом метод лікування.

Для ілюстрації роботи програмного додатку наведемо клінічні приклади.

Клінічний випадок № 1

Дитина О., дівчинка, вік 8 місяців, госпіталізована з приводу новоутворення обличчя. При огляді: в білявушно-жувальній ділянці зліва і мочки лівого вуха відмічається новоутворення червоно-матового кольору, не напружене, розмірами 5 см × 3,5 см, з нерівними краями, підвищується над поверхнею шкіри максимально на 0,3 см, при натисненні блідне, має

підшкірну частину яка представлена припухлістю.

Мати відмічає появу утворення з віку двох тижнів, активне зростання до віку 6 місяців. Ускладнень не було. Перебіг вагітності на фоні загрози переривання у терміні 16 тижнів, пізнього гестозу. Пологи у терміні 39 тижнів шляхом кесарева розтину через сідничне передлежання плода. При народженні вага тіла дитини складала 3150 г. Вигодування грудне. Наявність супутньої патології та судинних аномалій у родичів не відмічено. Раніше лікування не призначалося.

При проведенні оцінки за шкалою важкості гемангіоми встановлено 14 балів, за шкалою активності гемангіоми – 7 балів. За даними лабораторних та променевих методів дослідження відхилень не виявлено. Показник sFas 1 при госпіталізації складав 11,39 нг/мл, sFasL 2 – 3,21 нг/мл. У зв'язку з поширеністю гемангіоми, високим ризиком косметичного дефекту було призначено системну терапію пропранололом у дозі 2 мг/кг маси тіла. Ознаки регресії у вигляді посвітління і появи здорової шкіри на ділянках периферії з'явилися вже за місяць лікування.

Визначення показників sFas/sFasL через три місяці з початку лікування дало такі показники: sFas 2 – 14,48 нг/мл, sFasL 2 – 4,01 нг/мл. Бал за шкалою активності гемангіоми знизився до «4», бал за візуальною аналоговою шкалою склав «50».

Загальний курс лікування тривав 11 місяців. Бал за візуальною аналоговою шкалою наприкінці лікування підвищився до «90», що свідчить про відмінний результат.

За прогнозом з використанням розроблених моделей (рис. 4.4) значення показника за ШАГ 2 дорівнює 4,035, реальне значення 4; ВАШ 1 за прогнозом – 49,7, реальне значення 50; ВАШ 2 за прогнозом – 89,99, реальне значення – 90.

Таким чином, спостерігається збіг прогнозованого результату і реально отриманого після лікування.

ПРОГНОЗ

Тип лікування:

ПОКАЗНИКИ

Строки появи (міс.): Початок лікування (міс.): ШАГ1:

Відхилення показників клінічного аналізу крові: Відсутні

РЕЗУЛЬТАТИ

ШАГ2:	<div style="width: 40%;"></div>	4
ВАШ1	<div style="width: 50%;"></div>	50
ВАШ2	<div style="width: 90%;"></div>	90

Рис. 4.4. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнтки О. з використанням пропранололу

Клінічний випадок № 2

Дитина К., дівчинка, вік 1 місяць. Звернення з приводу пухлиноподібного утворення правої великої статевої губи. При огляді визначено наявність яскраво-червоного утворення, що займає майже 2/3 правої великої статевої губи, розмірами 3 см × 2,5 см, підвищується над поверхнею шкіри на 0,3 см, напружене, при натисненні блідне, безболісне, поверхня горбиста, підшкірна частина не визначається.

З анамнезу відомо, що новоутворення було при народженні у вигляді плями, активне зростання почалося після першого тижня життя, ускладнень не було. Супутня патологія не відмічена. Мати вказує на гемангіому у племінниці. Перебіг вагітності нормальний, пологи фізіологічні у терміні 39 тижнів. Вага тіла при народженні – 3250 г. Вигодування грудне.

При первинній оцінці за шкалою активності гемангіоми одержано 11 балів, за шкалою важкості – 5 балів. Результати лабораторних досліджень у межах норми, за даними УЗД серця ФОВ. Значення sFas 1 – 7,82 нг/мл, sFasL 1 – 2,87 нг/мл.

У зв'язку з активним зростанням утворення призначено місцеву терапію тимололом малеату 0,5 % по 1 краплі тричі на добу. Вже за місяць

лікування гемангіома стала матовою, менш напруженою, з'явилися острівки здорової шкіри в центрі гемангіоми. Через три місяці визначено, що бал активності знизився до 7, а бал за ВАШ підвищився до 40. Значення sFas 2 – 10,28 нг/мл, sFasL 2 – 5,98 нг/мл. Тривалість лікування складала вісім місяців. Оцінка остаточного результату за ВАШ визначена у 80 балів, що вказує на гарний косметичний результат.

За прогнозом з використанням розроблених моделей (рис. 4.5) значення показника за ШАГ 2 дорівнює 7,01, реальне значення 7; ВАШ 1 за прогнозом – 40,068, реальне значення 40; ВАШ 2 за прогнозом – 79,415, реальне значення – 80.

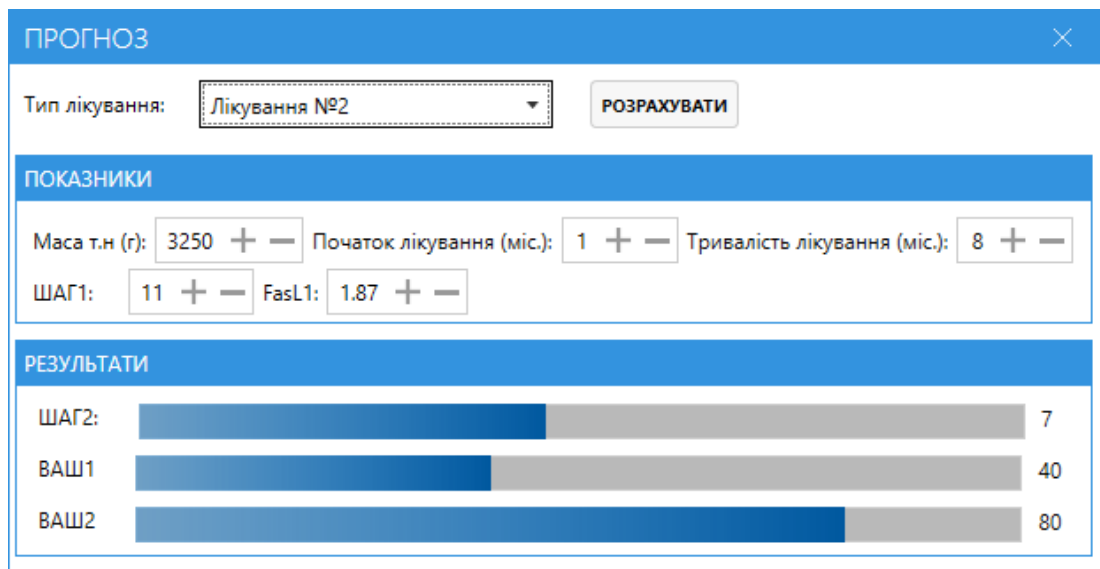


Рис. 4.5. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнтки К. тимололом

Таким чином, спостерігається збіг прогнозованого результату і реально отриманого після лікування.

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка К. 13 місяців, госпіталізована з приводу наявності новоутворення передньої поверхні грудної клітки справа. Останнє розмірами

3 см × 4 см × 2 см, ненапружене, лілового кольору, безболісне, при натисненні блідне, має підшкірну частину.

З анамнезу відомо, що утворення було з народження і активно зростало до віку 5 місяців, ускладнень не було. Лікування не отримувала. Зі слів матері перебіг вагітності нормальний, пологи вчасні, фізіологічні. Маса тіла при народженні складала 3250 г. Вигодування грудне. Супутньої патології, внутрішньоутробної інфекції, наявності судинних аномалій у родичів не відмічено.

При первинному огляді проведено оцінку за шкалою важкості гемангіоми (4 бали) і за шкалою активності гемангіоми (6 балів). При проведенні додаткового обстеження показники загального клінічного аналізу крові, глюкози крові у межах норми, за даними УЗД органів черевної порожнини патології не виявлено, при проведенні УЗД серця виявлено аномальну хорду лівого шлуночка. Показник sFas 1 складав 9,46 нг/мл, sFasL 1 – 4,16 нг/мл.

Враховуючи наявність надлишкової, переродженої тканини гемангіоми, що спричиняла косметичний дефект, за наполегливим бажанням батьків проведено повне хірургічне видалення гемангіоми.

Проведено оцінку результату лікування за візуальною аналоговою шкалою через 3 місяці після операції та через півроку, результати склали 20 і 30 балів відповідно, що вказує на задовільний косметичний результат лікування.

За прогнозом з використанням розроблених моделей (рис. 4.6) значення показника за ШАГ 2 дорівнює 3,58, реальне значення 4; ВАШ 1 за прогнозом – 41,986, реальне значення 40; ВАШ 2 за прогнозом – 78,770, реальне значення – 80. Отримані значення показників близькі до реальних, що підтверджує точність моделі прогнозу.

Таким чином, наведені клінічні приклади підтверджують точність прогнозування показників ефективності лікування гемангіоми з використанням розроблених моделей.

The screenshot shows a software interface for predicting treatment results. The window is titled "ПРОГНОЗ" and contains the following elements:

- Тип лікування:** A dropdown menu set to "Лікування №3".
- ROZRAХУВАТИ:** A button to calculate the results.
- ПОКАЗНИКИ:** A section with input fields for:
 - Початок лікування (міс.): 11
 - Тривалість лікування (міс.): 7
 - ШАГ1: 7
 - Вплив факторів провокуючих ріст: A toggle switch set to "Відсутній".
 - Морфологія: 4
 - Глибина: 1
- РЕЗУЛЬТАТИ:** A section showing three horizontal bar charts:
 - ШАГ2: A bar representing 4 out of a total of 4.
 - ВАШ1: A bar representing 40 out of a total of 40.
 - ВАШ2: A bar representing 80 out of a total of 80.

Рис. 4.6. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнтки К. тимололом з компресією

4.3. Система підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування

Для вибору індивідуалізованого та найбільш ефективного методу лікування гемангіоми у дітей розроблено систему підтримки рішення лікарем, структурна схема якої наведена на рис. 4.7.

При первинному зверненні у пацієнта визначаються інформативні показники.

Для першої моделі лікування з використанням пропранололу основними інформативними показниками є термін початку лікування та показник за ШАГ. В якості додаткових показників використовуються термін появи гемангіоми від народження дитини та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.

Для другої моделі лікування з використанням тимололу основними інформативними показниками є термін початку лікування і показник за ШАГ. Особливе місце у цій моделі займає тривалість лікування. Для цього методу тривалість лікування у середньому становить $(7,1 \pm 2,2)$ місяця з розмахом від

5 місяців до 11 місяців. У моделі можна змінювати термін лікування в інтервалі від 5 місяців до 11 місяців та обирати оптимальний, за якого будуть одержані кращі значення показників ШАГ 2, ВАШ 1 і ВАШ 2. В якості додаткових показників у цій моделі використовуються значення sFasL 1 і маса тіла дитини при народженні.

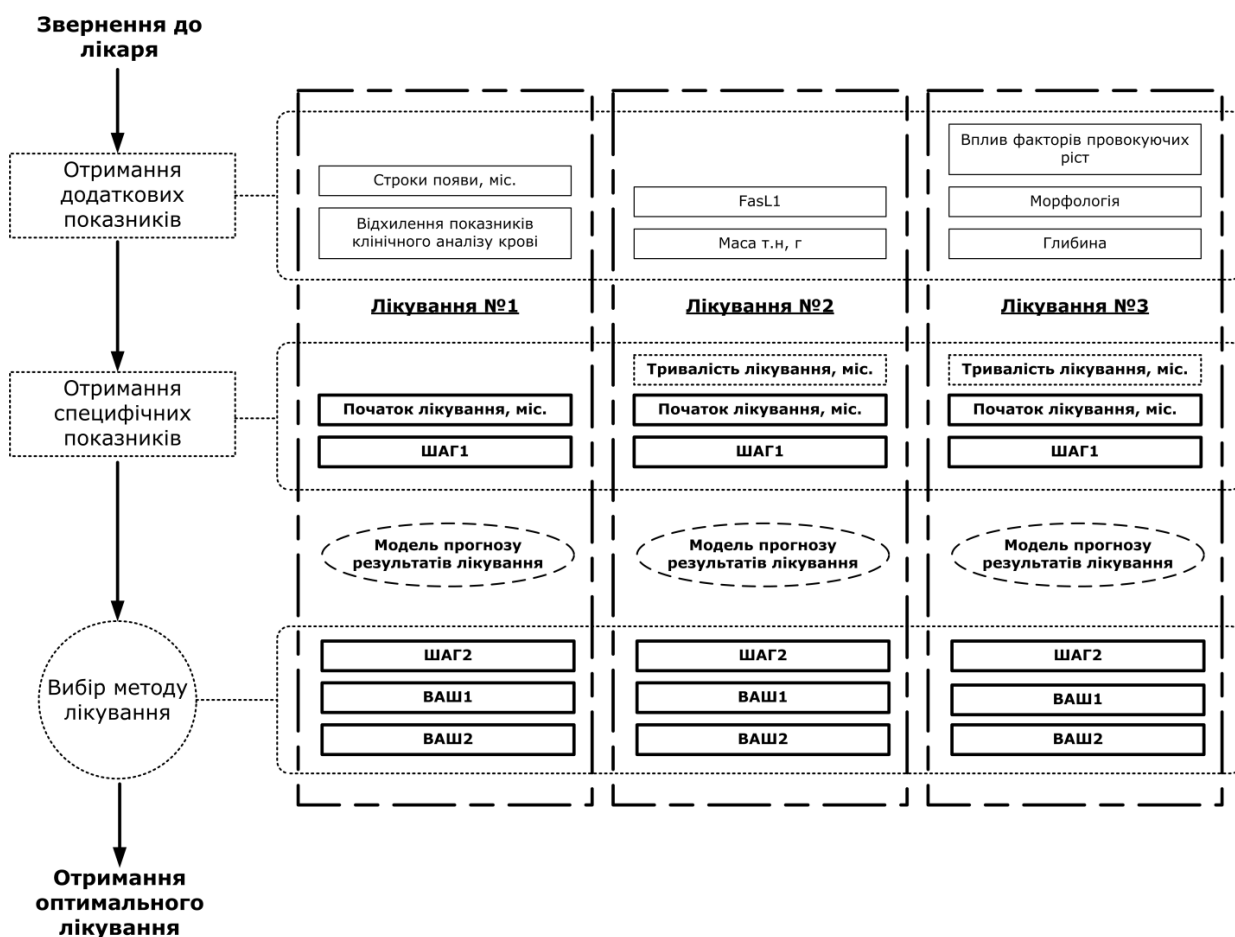


Рис. 4.7. Структурна схема системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування гемангіоми у дітей

Для третьої моделі лікування з використанням тимололу з компресією також основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування і показник за ШАГ на початку лікування (ШАГ 1). Як і у попередньому випадку можна обирати тривалість лікування у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату. В середньому термін

лікування за цим методом становить $(8,1 \pm 2,6)$ місяців з розмахом від 5 місяців до 19 місяців. В якості додаткових показників використані дані про морфологічний тип гемангіоми, глибини її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Після розрахунку за всіма моделями можна за значеннями показників при зверненні за лікуванням обрати найбільш ефективно, причому задавши бажаний термін лікування.

Для прикладу наведемо результати прогнозування результатів лікування пацієнта О., віком 2 місяці, який був госпіталізований для дообстеження з приводу новоутворення лівого передпліччя та кисті. При огляді виявлене яскраво-червоне утворення, що поширюється на нижню третину лівого передпліччя і долонну поверхню лівої кисті, місцями підвищується над поверхнею шкіри до 1 – 2 мм, напружене, поверхня горбиста, при надавлюванні безболісне, блідне, максимальний розмір досягає 6 см.

З анамнезу відомо, що новоутворення з'явилося у віці двох тижнів і прогресивно збільшувалося за площею і товщиною. Перебіг вагітності нормальний, пологи фізіологічні у терміні 39 тижнів. Вага тіла при народженні 3300 г. Вигодування грудне. Супутньої патології, судинних аномалій у родичів не відмічено.

За ШВГ оцінка була 3 бали, за ШАГ – 11 балів. Показники загального клінічного аналізу крові, цукор крові у межах норми. За даними УЗД серця ФОВ, АХЛШ. Показник sFas 1 складав 14,72 нг/мл, sFasL 1 – 3,09 нг/мл. У зв'язку з активним зростанням утворення було призначено комбіноване місцеве лікування, яке поєднувало застосування розчину тимололу малеату 0,5 % по 2 краплі тричі на добу і перманентну компресію. За 1 місяць з початку проведення лікування відмічалася поява ознак регресії у вигляді посвітління забарвлення і зменшення висоти утворення. Через 3 місяці проведено оцінку утворення за ШАГ, при цьому відмічено зниження балу до 5, за ВАШ оцінено в 50 балів. Показник sFas складав 11,28 нг/мл, sFasL – 6,57 нг/мл. Загальний курс лікування тривав 7 місяців. Після завершення

лікування бал за ВАШ складав 90, що відповідає відмінному результату.

На рисунках 4.8, 4.9, 4.10 наведено екранні форми роботи моделей прогнозу при трьох видах лікування пацієнта О.

ПРОГНОЗ

Тип лікування: Лікування №1 **РОЗРАХУВАТИ**

ПОКАЗНИКИ

Строки появи (міс.): 1 + - Початок лікування (міс.): 2 + - ШАГ1: 11 + -

Відхилення показників клінічного аналізу крові: Відсутні

РЕЗУЛЬТАТИ

ШАГ2:	6
ВАШ1	43
ВАШ2	82

Рис. 4.8. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням пропранололу

ПРОГНОЗ

Тип лікування: Лікування №2 **РОЗРАХУВАТИ**

ПОКАЗНИКИ

Маса т.н (г): 3300 + - Початок лікування (міс.): 2 + - Тривалість лікування (міс.): 7 + -

ШАГ1: 11 + - FasL1: 3.09 + -

РЕЗУЛЬТАТИ

ШАГ2:	5
ВАШ1	50
ВАШ2	93

Рис. 4.9. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу

The screenshot shows a software interface for predicting treatment results. The window is titled "ПРОГНОЗ" and has a close button in the top right corner. Below the title bar, there is a dropdown menu for "Тип лікування:" set to "Лікування №3" and a "РОЗРАХУВАТИ" button. The "ПОКАЗНИКИ" section contains input fields for "Початок лікування (міс.): 2", "Тривалість лікування (міс.): 7", "ШАГ1: 11", a toggle switch for "Вплив факторів провокуючих ріст:" (set to "Відсутній"), "Морфологія: 2", and "Глибина: 1". The "РЕЗУЛЬТАТИ" section shows a bar chart with three bars: "ШАГ2" with a value of 5, "ВАШ1" with a value of 48, and "ВАШ2" with a value of 93. The bars are blue and extend to the right, with the numerical values displayed on the right side.

Рис. 4.10. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу з компресією

Терміном лікування в усіх випадках було обрано 7 місяців. Можна зазначити, що найкращі результати при заданому терміні лікування дає другий метод, оскільки показник за ШАГ 2 дорівнює 5, за ВАШ 1 – 50, за ВАШ 2 – 93. Третій метод дає фактично східний результат, хоча показник за ВАШ 1 дорівнює 48. Перший метод за обраний термін дає гірші результати.

Результати прогнозування співпадають з даними, отриманими в результаті лікування пацієнта за третім методом.

Таким чином, розроблені моделі прогнозу ефективності лікування гемангіом дозволяють лікарю обрати найбільш ефективний метод і визначити його тривалість.

Програмний модуль, який реалізує систему підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору оптимального методу лікування гемангіом, що містить усі розроблені моделі прогнозу, може бути використаний у закладах охорони здоров'я різного рівня надання медичної допомоги. Використання модулю не потребує спеціального обладнання і додаткової підготовки медичного персоналу.

Висновки до розділу:

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

2. Для прогнозу ефективності системного лікування пропранололом інформативними показниками є термін початку лікування та активність гемангіоми за ШАГ. В якості додаткових показників використовуються термін від народження дитини до появи гемангіоми (тривалість доклінічної фази) та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.

3. При місцевому використанні тимололу малеату 0,5 % основними інформативними показниками для прогнозування ефективності лікування є термін початку лікування від появи гемангіоми, активність гемангіоми за ШАГ і тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 місяців до 11 місяців. В якості додаткових показників використовуються значення sFasL 1 і маса тіла дитини при народженні.

4. При місцевому використанні тимололу малеату 0,5 % у поєднанні з компресією для прогнозування ефективності лікування основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник за ШАГ на початку лікування. Тривалість лікування даним методом може бути обрана у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату, з інтервалу 5 – 19 місяців. У якості додаткових показників використовуються дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

5. Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що 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) %.

Результати дослідження цього розділу наведено в публікації:

- Вівчарук ВП, Кочина МЛ, Фірсов ОГ. Модель прогнозу ефективності лікування гемангіом у дітей. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1):194-202.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У теперішній час гемангіома є однією з найбільш поширених доброякісних пухлин у новонароджених. За сучасними даними у великій кількості випадків косметичний і функціональний результат лікування гемангіоми є незадовільним [76, 80, 102, 112, 200, 204, 217].

Проблема лікування гемангіоми викликає підвищений інтерес спеціалістів, що призвело до розробки великої кількості методик її лікування, як консервативного, так і хірургічного [3, 132, 297, 324]. З іншого боку, не визначені чіткі критерії вибору методу лікування з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу гемангіоми у конкретної дитини. Практично відсутні методи прогнозування терміну і результату лікування гемангіоми та визначення його ефективності. Значна різноманітність форм, локалізації і поширеності гемангіом обумовлюють необхідність розроблення дієвих методів лікування, заснованих на чіткому прогнозі його результату.

Таким чином, підвищення ефективності лікування гемангіоми потребує розробки критеріїв вибору індивідуалізованої клінічної тактики і моделей прогнозу результату лікування захворювання, а також автоматизованої системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо оптимального лікування у кожному конкретному випадку.

Метою дисертаційного дослідження було покращення клінічних функціональних і косметичних результатів лікування гемангіом у дітей шляхом індивідуалізації вибору консервативних та хірургічних методів на основі прогнозування його результату.

Для досягнення поставленої мети дослідження було виконано у чотири етапи. На першому етапі на основі ретроспективного аналізу результатів лікування дітей з гемангіомами було оцінено частоту трапляння різних морфологічних типів гемангіоми, проведено порівняння результатів різних методів лікування, термінів його початку, а також визначення інформативності стандартної історії хвороби. Було запропоновано додаток в історію хвороби

дітей із судинними аномаліями, що містить «Анкету-опитувальник для батьків дітей з гемангіомами» (авторське свідоцтво № 97085).

На другому етапі було проведено клінічне та лабораторне обстеження дітей з гемангіомами, що знаходились на лікуванні в КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова та консультовані амбулаторно у КНП «Міська дитяча поліклініка № 14» Харківської міської ради з 2017 по 2020 рік, батьки яких дали згоду на участь у дослідженні. Окрім стандартного обстеження, відповідно до локального протоколу, у дітей визначалися показники сироваткової форми Fas та FasL, які характеризують стан процесів апоптозу.

На третьому етапі проведено лікування дітей з гемангіомами за індивідуально призначеними методиками. Вибір методики залежав від багатьох чинників, серед яких були вік дитини, ступінь активності зростання новоутворення, його розміри і локалізація, наявності ускладнень та побажання батьків. Дітям призначалася системна терапія β-адреноблокаторами, місцеве лікування β-адреноблокаторами, місцеве лікування β-адреноблокаторами у поєднанні з компресійним впливом, місцеве лікування β-адреноблокаторами у поєднанні з внутрішньопухлинним введенням кортикостероїдів, внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів, хірургічне видалення. Проводилася динамічна оцінка ефективності лікування з використанням клінічних даних та зміни показників розчинної форми Fas і FasL у сироватці крові пацієнтів з гемангіомою. Всі результати клінічних досліджень оброблено статистично. Проведена загальна оцінка ефективності запропонованих методів лікування та їхніх термінів.

На четвертому етапі, враховуючи перебіг і результат лікування гемангіом у дітей консервативними методами, було розроблено індивідуалізовані моделі прогнозу перебігу, результату лікування гемангіоми та його терміну. Визначено інформативні показники за кожного з досліджуваних методів лікування, проведено випробування моделей прогнозу на клінічних даних та оцінювання їхньої загальної точності. Проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів, зроблено висновки і практичні рекомендації.

На основі вивчення результатів лікування 147 дітей ретроспективної групи було встановлено, що у 72 % випадків було виконано хірургічну корекцію гемангіоми, з них у 54 % випадків використовувалося хірургічне видалення гемангіоми, у 9 % випадків – циторедуктивне видалення, у 7,5 % випадків – електрокоагуляція.

Хірургічне втручання зазвичай призводить до формування рубців, які певним чином погіршують косметичний ефект лікування. Середній бал за ВАШ у дітей ретроспективної групи, яким у 72 % випадків проводилося хірургічне лікування, становив (62 ± 15) балів зі 100 балів. Відмінний результат відмічено лише в 1,3 % випадків, задовільний результат – у 16,3 % випадків. У 82,4 % випадків було досягнуто гарний результат лікування гемангіоми, але гірший, ніж у пацієнтів проспективної групи за переважно консервативного лікування, де середній бал за ВАШ становив (81 ± 16) балів.

Оперативні втручання з приводу гемангіом частіше мають мету косметичного удосконалення у фазу регресії при наявності значних резидуальних змін, що значно покращує якість життя та соціальну адаптацію дитини [82]. Видалення в ранні терміни проводиться при гемангіомах великих розмірів, які очевидно будуть мати значні резидуальні зміни, або за бажанням батьків позбавитися косметичного дефекту, спричиненого гемангіомою [234]. У зв'язку з цим виникають проблеми визначення показань до проведення оперативних втручань і термінів їхнього виконання.

На думку Nochman [142] метою хірургічної корекції є отримання найкращого можливого результату до віку дитини 3 роки до встановлення самосвідомості дитини. Якщо це не можливо зробити з міркувань складності видалення і реконструкції або через пізні звернення до хірурга, то вважається найкращим часом для досягнення остаточного результату – це час до вступу в школу, тобто вік до 5 – 6 років. Хірургічна корекція як частина мультимодальної терапії гемангіом є розповсюдженою і допомагає досягти найкращих результатів [116, 142]. Основна причина відмови від хірургічних втручань у ранні терміни – необхідність проведення їх під загальним

знеболюванням, загроза кровотечі [227].

На сьогодні гемангіоми рідше потребують оперативного лікування у зв'язку з широким застосуванням системної терапії β -блокаторами. Але за великих розмірів, пропранололрезистентності, значних резидуальних змін, при наполяганні батьків на хірургічному видаленні можуть бути використані різні методики залежно від клінічної ситуації.

У результаті другого етапу дослідження, що полягав у клінічному, лабораторному та інструментальному обстеженні дітей з гемангіомами, а також в опитуванні батьків, було встановлено певні особливості хвороби. Встановлено, що ризик виникнення гемангіоми у 4,5 разу вище у дівчаток ($p < 0,05$), ніж у хлопчиків. У хлопчиків в однаковій кількості випадків відмічено початок зростання гемангіоми з народження та у термін 2 – 4 тижні, у дівчаток достовірно ($p < 0,05$) більша кількість випадків початку зростання гемангіоми припадає на термін 2 – 4 тижні.

Дослідження розподілу дітей за морфотипом гемангіоми показало, що у 71 % випадків у дітей спостерігалася фокальна гемангіома, у 18 % – мультифокальна. Інші типи спостерігалися у незначному відсотку випадків. Ризик виникнення у дитини саме фокальної гемангіоми у 6 разів вище, ніж інших типів ($p < 0,05$).

Дослідження активності гемангіоми на початку лікування за ШАГ та важкості за ШВГ дозволило встановити, що зі збільшенням віку дитини активність і важкість гемангіоми достовірно ($p < 0,05$) зменшується за всіх її типів.

У гендерному аспекті у групі з активним зростанням гемангіоми достовірно ($p < 0,05$) частіше трапляються дівчатка. Активність і важкість гемангіоми зменшується після проведення лікування в усіх вікових групах дітей, але при початку лікування гемангіоми у ранні терміни косметичний ефект достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у більш пізні терміни.

Дослідження причин звернення за лікуванням показало, що у достовірної ($p < 0,05$) більшості дітей лікування розпочато у зв'язку з активним

зростанням гемангіоми у порівнянні з косметичним дефектом і за наполяганням батьків. На фоні проведення лікування ознаки регресії гемангіом визначені у терміні до 2 тижнів з його початку у 20 % дітей та у терміні 1 місяця – у 72 % дітей.

До теперішнього часу остаточно не встановлена роль розчинної форми Fas та FasL в особливостях перебігу та результату лікування гемангіоми у дітей. На основі обстеження практично здорових дітей відповідного віку встановлено середні значення показників sFas та sFasL, які становлять $(11,1 \pm 1,3)$ нг/мл та $(2,6 \pm 0,5)$ нг/мл відповідно. Достовірних відмінностей у значеннях цих показників у здорових дітей, за фокальної та мультифокальної гемангіоми до лікування не виявлено. За сегментарної та недиференційованої гемангіоми виявлено достовірні перевищення референтних значень за показником sFasL ($p = 0,045$). Після лікування фокальної гемангіоми виявлено достовірне перевищення норми більш ніж у 2 рази за показником sFasL ($p = 0,000$), за сегментарної – у 2,4 разу ($p = 0,003$), за недиференційованої – у 2,5 разу ($p = 0,0002$), за мультифокальної – у 2,3 разу ($p = 0,0000$). За всіх типів гемангіоми після лікування показник sFasL достовірно перевищує нормальні значення у 2 – 2,5 разу, що вказує на зміни у процесах, пов'язаних з апоптозом. Після лікування недиференційованої гемангіоми виявлено достовірні відмінності від норми за показником sFas ($p = 0,005$). Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити певні особливості зміни показників за різних морфотипів гемангіоми в результаті лікування.

Системну терапію β -адреноблокаторами отримувало 17 % пацієнтів проспективної групи. Переважною локалізацією гемангіоми у дітей цієї групи були зони обличчя, тулубу та кінцівок. У 71 % випадків показанням до лікування було активне зростання гемангіом, у 24 % – косметичний дефект і лише у 5 % випадків – бажання батьків.

Лікування β -адреноблокаторами призвело до достовірного ($Z = 3,5$; $p = 0,0004$) зменшення в 1,8 разу показника за ШАГ, що свідчить про

зниження активності гемангіоми, та достовірного ($Z = 3,4$; $p = 0,0007$) підвищення показника за ВАШ в 1,6 разу, що є ознакою досягнення певного косметичного ефекту. Також достовірно, майже у два рази, підвищився показник sFasL на тлі показника sFas, що практично не змінився.

У 52 % дітей проспективної групи було застосовано місцеву терапію β -адреноблокаторами в сукупності з компресійним впливом в анатомічно сприятливих локалізаціях. Переважною локалізацією гемангіоми у дітей цієї групи були тулуб і кінцівки (67 % випадків). Показаннями до лікування у 52 % дітей цієї групи було активне зростання гемангіом, у 12 % – косметичний дефект, у 36 % – бажання батьків.

Лікування призвело до достовірного ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$) зниження активності гемангіоми та покращення косметичного ефекту за ВАШ. Також спостерігалось достовірне збільшення показників sFas ($Z = 2,6$; $p = 0,01$) та sFasL ($Z = 6,3$; $p = 0,0000$). Одержані результати підтверджують, що в усіх дітей цієї групи місцеве лікування β -адреноблокаторами у поєднанні з компресією було ефективним.

У дітей з гемангіомами невеликих розмірів (до 1,5 см) у фазі активного зростання було застосовано розроблене нами внутрішньопухлинне введення кортикостероїду (тріамцинолону ацетоніду) у поєднанні з місцевим застосуванням β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) і компресійного впливу (за наявності підлеглих кісткових структур). Цю методику лікування було використано у дітей, в яких гемангіоми розташовувались у функціонально і косметично значущих ділянках (ділянка обличчя, циркулярне ураження фаланг пальців та ін.). Після лікування спостерігалось достовірне ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) зниження активності гемангіоми (показник за ШАГ зменшився у 2,2 разу) та покращення косметичного ефекту (показник за ВАШ збільшився у 2 рази). На тлі незначного зниження показника sFas достовірно ($Z = 2,5$; $p = 0,01$) збільшився показник sFasL, що є підтвердженням ефективності проведеної терапії.

Місцеве лікування розчином β -адреноблокатору (тимололу малеату 0,5 %) проведено 15 дітям. Показанням до призначення такого виду лікування була наявність поверхневих гемангіом з активним зростанням. Лікування призвело до достовірного ($Z = 3,4$; $p = 0,0007$) зниження активності гемангіоми (у 2,2 разу), покращення косметичного ефекту (у 1,8 разу), збільшення показника sFasL більш ніж у 2 рази. Отримані результати підтверджують ефективність проведеного лікування.

З метою прогнозування ефективності застосування розроблених методів консервативного лікування з урахуванням клінічних особливостей гемангіоми було розроблено моделі прогнозу і систему підтримки прийняття рішень лікарем, реалізовану у вигляді програмного додатку. Для цього було оцінено клінічні та лабораторні показники пацієнтів з гемангіомою і визначено найбільш інформативні з них. Було встановлено, що для прогнозування ефективності лікування пропранололом інформативними є термін початку лікування та активність гемангіоми за ШАГ, термін від народження дитини до появи гемангіоми та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові. Для прогнозування ефективності лікування з використанням тимололу малеату 0,5% інформативними показниками є термін початку лікування від появи гемангіоми, активність гемангіоми за ШАГ і тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 місяців до 11 місяців, значення sFasL до лікування та маса тіла дитини при народженні. Для прогнозування ефективності лікування з використанням тимололу малеату 0,5% з компресією інформативними показниками є тривалість лікування, яка обирається індивідуалізовано з інтервалу від 5 місяців до 19 місяців, термін початку лікування, показник за ШАГ на початку лікування, дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Для оброблення та аналізу даних пацієнтів і розроблення моделей прогнозу було використано Інструментальний пакет нечіткої логіки sciFLT,

який реалізує машину нечіткого логічного висновку Сугено в Scilab. Нечіткі моделі в Scilab є текстовими файлами з формалізованим описом функцій приналежності (тип апроксимуючої функції з параметрами), матриці з коефіцієнтами лінійних функцій у висновках правил і типу системи нечіткого виведення (Сугено).

Для застосування вже розроблених моделей в процесі лікування гемангіоми у дітей було розроблено графічний додаток для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями, а також інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, використання якого не потребує додаткового навчання персоналу.

Проведена оцінка точності розроблених моделей показала, що середні значення помилок прогнозу показників, що 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) %.

Таким чином, розроблені методи лікування гемангіоми, моделі прогнозу їхньої ефективності та система підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування дозволяють за вихідними показниками дитини спрогнозувати ефективність кожного з методів лікування з урахуванням необхідного для цього терміну і на цій основі обрати відповідну лікувальну тактику та покращити косметичний і функціональний результат.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення однієї з проблем дитячої хірургії – покращення клінічних, функціональних і косметичних результатів лікування дітей з гемангіомами зовнішніх локалізацій шляхом розробки консервативних та хірургічних методів лікування, які можуть застосовуватися на різних стадіях існування гемангіоми.

1. На основі вивчення морфологічних типів клінічних і лабораторних показників встановлено, що 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. Ризик виникнення у дитини фокальної гемангіоми у 6 разів ($p < 0,05$) вище, ніж інших типів. Встановлено, що після лікування усіх гемангіом показник sFasL достовірно перевищує референтні значення у 2 – 2,5 разу, що може бути маркером ефективності лікування.

2. Розроблені консервативні та хірургічні методи лікування зовнішніх гемангіом, дозволили досягти оптимального косметичного результату у дітей різного віку. Середній бал за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів проспективної групи, де переважно використовувалося консервативне лікування, 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 скоротити показання до оперативних втручань і рекомендувати хірургічні методи у лікуванні активно зростаючих гемангіом резистентних до консервативної терапії та резидуальних змін.

3. 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.

4. 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 визначаються під час первинного обстеження дитини.

5. Розроблена система підтримки прийняття рішення лікарем щодо вибору методу лікування. Середні значення помилок розроблених моделей прогнозу показників, що 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) %. Це дозволяє прогнозувати результат лікування на етапі його вибору та індивідуально обрати оптимальний метод у кожному окремому випадку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній охороні здоров'я з метою об'єктивізації клінічних характеристик гемангіом у дітей рекомендовано застосовувати мультимодальний підхід у вигляді використання декількох шкал: для первинної оцінки з метою визначення коректної тактики лікування – ШВГ і ШАГ, для оцінки ефективності лікування у процесі його проведення – ШАГ і ВАШ, для оцінки косметичних і функціональних результатів – ВАШ. Використовувати при веденні медичної документації додаток до історії хвороби дітей з судинними аномаліями, що містить «Анкету-опитувальник для батьків дітей з гемангіомами» (авторське свідоцтво № 97085). Це дозволить удосконалити процес діагностики, об'єктивізувати дані, а також надасть можливість подальшого об'єктивного вивчення і узагальнення результатів обстеження та лікування дітей з гемангіомами.

2. При лікуванні поверхневих, глибоких і змішаних гемангіом фокального і недиференційованого типів (до 5 см) на будь-якій стадії існування, у тому числі ускладнених виразковим процесом, що локалізуються над кістковими структурами, застосовувати місцеве комбіноване лікування β-адреноблокатором і компресією. Розчин тимололу малеату 0,5 % наносити по 1 – 2 краплі на поверхню гемангіоми тричі на добу. Компресійний вплив забезпечувати індивідуально виготовленим биндажем з тривалістю компресії до 22 годин протягом доби. Перед призначенням лікування провести обстеження, що полягає у загальному клінічному аналізі крові, визначенні глюкози крові, ЕКГ. Лікування проводити в амбулаторних умовах із визначенням частоти серцевих скорочень через 1 годину та 2 години після нанесення препарату і визначенням рівня глюкози крові через добу від початку лікування.

3. Для лікування невеликих за розміром (1 см – 1,5 см) фокальних гемангіом у фазу активного зростання застосовувати комбіноване, консервативне, місцеве лікування, що поєднує внутрішньопухлинне введення

кортикостероїдів, місцеве нанесення β -адреноблокатора і перманентну компресію в анатомічно сприятливих ділянках. У тканину гемангіоми методом різноспрямованої інфільтрації вводити розчин тріамцінолону ацетоніду (2 мг/мл тріамцінолону ацетоніду у розчині новокаїну 0,25 %) у разовій дозі, що не перевищує 0,2 мг/кг маси тіла.

Місцеве нанесення β -адреноблокатора (тимололу малеату 0,5 %) розпочинати з першого дня лікування тричі на добу по 1 – 2 краплі на поверхню гемангіоми. В анатомічно сприятливих ділянках зазначене лікування доповнювати компресією індивідуально виготовленими бандажами. Перед призначенням лікування провести обстеження, що полягає у загальному клінічному аналізі крові, визначенні глюкози крові, ЕКГ. Лікування проводити в амбулаторних умовах з визначенням частоти серцевих скорочень через 1 годину та 2 години після нанесення препарату і визначенням рівня глюкози крові через добу від початку лікування.

4. При проведенні оперативних втручань з приводу гемангіом (циторедуктивне видалення, повне видалення) з метою зменшення обсягу крововтрати, зменшення вірогідності зростання залишкової тканини пухлини, скорочення тривалості операції застосовувати високочастотну коагуляцію з біологічним електрозварюванням тканин у режимі роботи «перекриття» (перемінна напруга з частотою на виході 66 кГц, модуляція відсутня, амплітуда вихідної напруги до 100 В, максимальна вихідна напруга 350 В).

5. При гемангіомах великих розмірів, локалізованих над кістковими структурами в ділянці суглобів, кінцівок, грудної клітки, у випадках протипоказань до проведення консервативного лікування чи його неефективності, або за наявності значних резидуальних фіброзно-жирових змін з рубцевим переродженням шкіри рекомендовано проведення етапної хірургічної корекції шляхом формування повношарового аутодермотрансплантату з використанням експандерної дермотензії. На першому етапі під пухлину імплантувати силіконовий експандер відповідного розміру та забезпечити

ефективну компресію накладеною із-зовні пов'язкою. В амбулаторних умовах експандер наповнювати стерильним фізіологічним розчином згідно паспортного об'єму протягом 1,5 – 2 місяців під контролем місцевих змін з боку гемангіоми до досягнення достатньої площі аутодермотрансплантату. Другим етапом – видалити експандер, видалити непридатні для пластики ділянки м'яких тканин, закрити рановий дефект з використанням розтягнутого аутодермотрансплантату.

6. Розпочинати консервативне лікування у ранньому віці за наявності ознак зростання гемангіоми, за необхідності застосовувати консервативне мультимодальне лікування. Оперативні втручання проводити з метою лікування активних гемангіом, які не піддаються консервативній терапії або мають значні резидуальні зміни або ризик їхнього виникнення.

7. Використовувати розроблені моделі прогнозу ефективності консервативного лікування гемангіом та програмного забезпечення, що їх реалізує, для вибору індивідуалізованого, оптимального методу і терміну лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: Мединформ; 2018. 579 с.
2. Ащеулова ТВ. Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології. Харків; 2016. 110 с.
3. Бензар ІМ, Левицький АФ, Притула ВП, Ліщишин ОМ. Розроблення і впровадження протоколу лікування судинних аномалій у дітей в умовах багатопрофільного стаціонару. Серце і судини. 2017;(2):78-82.
4. Бензар ІМ, Морковкіна ГЄ, Таммо Раад. Променеві методи візуалізації судинних аномалій у дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(4):28-33.
5. Бензар ІМ, Полулях ОК. Оцінка клінічної активності та ефективності лікування інфантильних гемангіом з допомогою ультразвукового сканування. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):86-91.
6. Бензар ІМ. Клінічні особливості та способи лікування судинних аномалій у новонароджених. Вісник наукових досліджень. 2017;(4):167-70.
7. Бензар ІМ. Особливості коагулопатії у дітей із судинними пухлинами і судинними мальформаціями. Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л. Я. Ковальчука. 2016;(3):104-8.
8. Варга ОЮ, Рябков ВА. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. Экология человека. 2006;(7):28-32.
9. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ. Выбор оптимальной тактики в лечении гемангиом у детей. Медичні перспективи. 2013;18(3 ч. 2):209-13.
10. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ. Современные возможности в хирургическом лечении обширных гемангиом у детей. Медицина неотложных состояний. 2015;4:22-7.
11. Вівчарук ВП, Кочина МЛ, Фірсов ОГ. Модель прогнозу ефективності лікування гемангіом у дітей. Український журнал медицини,

біології та спорту. 2021;6(1):194-202.

12. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням високочастотного електрокоагулятора. Патент Україна UA 126515 U. 2018 Черв 25.

13. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії. Патент Україна UA 118638 C2. 2019 Лют 11.

14. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Гречаніна ЮБ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. Хірургія дитячого віку. 2017;4:41-5.

15. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Зменшення агресивності росту гемангіом у новонароджених і дітей раннього віку. В: 24-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2018 Верес 26-28; Київ, Україна. Київ, Клінічна хірургія; 2018. с. 455-6.

16. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):36-8.

17. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Сучасні технології комбінованого лікування поширених гемангіом у дітей. В: 23-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2015 Жовт 22-23; Київ Україна. Київ: Клінічна хірургія; 2015. С. 376-7.

18. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Хірургічне видалення гемангіом з застосуванням високочастотного коагулятора: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 54-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

19. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Місцева терапія гемангіом β -адреноблокаторами та компресійним впливом: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 280-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

20. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Піонтковська ОВ, винахідники;

Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у дітей. Патент України UA 106672 C2. 2014 Верес 25.

21. Вівчарук ВП. Літературний письмовий твір «Анкета-опитувальник батьків дітей з гемангіомами (додаток до карти стаціонарного та амбулаторного хворого): Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 97085. 2020 Квіт 7.

22. Давиденко ВБ, Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП. Консервативне лікування гемангіом у дітей раннього віку. В: Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку. Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції; 2019 Жовт 18-19; Київ Україна. Київ; 2019. с. 116-8.

23. Елисеєва ИИ, Юзбашев ММ. Общая теория статистики : учебник. 5-е изд. Москва: Финансы и статистика; 2004. 656 с.

24. Заремба ВР. Метод електрозварювання живих м'яких тканин у дитячій хірургії Хірургія дитячого віку. 2016;(3-4):25-33. doi 10.155.74/PS.2016.52-53.25.

25. Иберла К. Факторный анализ. Москва: Статистика; 1980. 398 с.

26. Калинин РЕ, Сучков ИА, Климентова ЭА, Егоров АА, Поваров ВО. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2020;28(1):79-87.

27. Кобринский БА. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении. Врач и информационные технологии. 2010(2).

28. Кобринский БА, Зарубина ТВ. Медицинская информатика. М.: Академия. 2009.

29. Коваль АА. Логіко-лінгвістичні моделі в нечітких системах. Проблеми програмування. 2008;2-3(Спец. вип.):375-8.

30. Кравцов ВС, Вівчарук ВП. Комбіноване лікування гемангіом у дітей з використанням сучасних хірургічних технологій. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених

та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2017. с. 185-6.

31. Кузик АС, Могиляк ОІ, Романишин БС, Лукавецький ІВ, Наконечний АЙ, Синюта АВ, Захарусь МБ, Авраменко ЮО, Стегніцька МВ. Застосування пропранололу у консервативному лікуванні гемангіом у дітей раннього віку. *Хірургія дитячого віку*. 2017(4):35-40.

32. Лакин ГФ. Биометрия: учебное пособие. 4-е изд., перераб и доп. Москва: Высшая школа; 1990. 352 с.

33. Литвин АА, Литвин ВА. Системы поддержки принятия решений в хирургии. *Новости хирургии*. 2014;22(1).

34. Минцер ОП, Угаров БН, Власов ВВ. Методы обработки медицинской информации. Киев: Вища школа; 1982. 159 с.

35. Москалёва НВ, Тумаш ОЛ, Жаворонок СВ, Барышников АЮ. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2011;(1):14-25.

36. Пащенко ЮВ, Вивчарук ВП, Пащенко КЮ. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. *Медицина неотложных состояний*. 2011;(6):13-9.

37. Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ, Вивчарук ВП. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей. *Хірургія дитячого віку*. 2013;(1):32-6.

38. Пегат А. Нечеткое моделирование и управление. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2009. 798 с. (Адаптивные и интеллектуальные системы).

39. Переяслов АА. Сучасна класифікація гемангіом. *Хірургія дитячого віку*. 2019(2 (63)):73-8.

40. Переяслов АА, Рибальченко ВФ, Лосев ОО. Інфантильна гемангіома. *Хірургія дитячого віку*. 2020(3 (68)):49-57.

41. Рыжов СВ, Новиков ВВ. Молекулярные механизмы апоптических процессов. *Российский биотерапевтический журнал*. 2002;3:27-33.

42. Симанков ВС, Халафян АА. Системный анализ и современные

информационные технологии в медицинских системах поддержки принятия решений. М.: БиномПресс. 2009.

43. Спахі ОВ, Пахольчук ОД, Кокоркін ОД, Марієв ГС. Особливості лікування гемангіом складної локалізації у дітей раннього віку. Хірургія дитячого віку. 2017;(1):49-51. doi: 10.155.74/PS.2017.54.49.

44. Фомін ОО, Коноплицький ДВ, Калінчук ОО. Класифікаційний алгоритм лікування гемангіом зовнішньої локалізації у дітей. Хірургія дитячого віку. 2017;(1):52-7. doi: 10.155.74/PS.2017.54.52

45. Халафян АА. Современные статистические методы медицинских исследований. 3-е изд. Москва: Ленанд; 2014. 316 с.

46. Штовба СД. Проектирование нечетких систем средствами MATLAB. Москва: Горячая линия – Телеком; 2007. 288 с.

47. Abraham A, Job AM, Roga G. Approach to Infantile Hemangiomas. Indian J Dermatol. 2016 Mar-Apr;61(2):181-6. doi: 10.4103/0019-5154.177755. PMID: 27057018; PMCID: PMC4817443.

48. Adams DM, Ricci KW. Infantile Hemangiomas in the Head and Neck Region. Otolaryngol Clin North Am. 2018 Feb;51(1):77-87. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.009. PMID: 29217069.

49. Adly AA, Ismail EA, Andrawes NG, Mahmoud MM, Eladawy R. Soluble Fas/FasL ratio as a marker of vasculopathy in children and adolescents with sickle cell disease. Cytokine. 2016 Mar;79:52-8. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.022. PMID: 26765484.

50. Al-Haddad C, El Salloukh NA, El Moussawi Z. β -blockers in the treatment of periocular infantile hemangioma. Curr Opin Ophthalmol. 2019 Sep;30(5):319-325. doi: 10.1097/ICU.0000000000000591. PMID: 31394556.

51. Alhajress R, Muaykil Alqahtani B, Alqahtani D, Alenazi J. Massive Transfusion Complications Following Cutaneous Hemangioma. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2018;73(10):7726-9. doi: 10.21608/EJHM.2018.20111

52. Ali A, Aiman U, Haseen MA, Mir MA, Ghani I, Bharadwaj R, Yaseen M. The Effect of Oral Propranolol versus Oral Corticosteroids in Management of

Pediatric Hemangiomas. *World J Plast Surg.* 2018 Jan;7(1):16-24. PMID: 29651388; PMCID: PMC5890362.

53. Alsuwailem A, Myer CM 4th, Chaudry G. Vascular anomalies of the head and neck. *Semin Pediatr Surg.* 2020 Oct;29(5):150968. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150968. PMID: 33069291.

54. Antaya RJ. Infantile Hemangioma: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview>

55. Antaya RJ. Infantile Hemangioma Workup [Internet]. New York: Medscape; [updated 2020 Nov 9; cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1083849-workup#c4>

56. ATOMS (AuTomatic mOdules Management for Scilab) [Internet]. Rungis: ESI Group; 2021. Fuzzy Logic Toolbox; 2014 Oct 20 [cited 2021 Apr 2]. Available from: <http://atoms.scilab.org/toolboxes/sciFLT/0.4.7>

57. Babiak-Choroszczak L, Giżewska-Kacprzak K, Gawrych E, Fischer K, Walecka A, Puchalska-Niedbał L, et al. 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? *Adv Clin Exp Med.* 2018 May;27(5):703-10. doi: 10.17219/acem/84800. PMID: 29790692.

58. Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec;28(6):658-62. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01644.x. PMID: 22082463.

59. Bagheri A, Jafari R, Salour H, Aletaha M, Yazdani S, Baghi S. A new surgical technique for excision of orbital cavernous hemangioma: a 15-year experience. *Orbit.* 2018 Dec;37(6):429-37. doi: 10.1080/01676830.2018.1436186. PMID: 29442536.

60. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol.* 2016 Nov 1;152(11):1239-43. doi:

10.1001/jamadermatol.2016.2905. PMID: 27540637.

61. Bauland CG, Smit JM, Scheffers SM, Bartels RH, van den Berg P, Zeebregts CJ, et al. Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 May 3];38(2):371–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2011.01717.x>

62. Bessis D, Bigorre M, Labrèze C. Reticular infantile hemangiomas with minimal or arrested growth associated with lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):828-33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.028. PMID: 25766364.

63. Bezdec JC. *Fuzzy Models and Algorithms for Pattern Recognition and Image Processing*. New York: Springer Science; 2005. 785 p.

64. Bhat YJ, Yaseen A, Hassan I. Topical timolol maleate: An effectual and safe recourse for infantile hemangiomas. *Indian Dermatol Online J*. 2016 Mar-Apr;7(2):124-5. doi: 10.4103/2229-5178.178076. PMID: 27057498; PMCID: PMC4804584.

65. Bingham MM, Saltzman B, Vo NJ, Perkins JA. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Aug;147(2):338-44. doi: 10.1177/0194599812451570. PMID: 22691693.

66. Blei F, McElhinney DB, Guarini A, Presti S. Cardiac screening in infants with infantile hemangiomas before propranolol treatment. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug;31(4):465-70. doi: 10.1111/pde.12344. PMID: 24889812.

67. Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):567-70. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.021. PMID: 26892656.

68. Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile Hemangioma: A Brief Review. *Clujul Med*. 2015;88(1):23-7. doi: 10.15386/cjmed-381. PMID: 26528043; PMCID: PMC4508608.

69. Boyd V.C., Bui D., Naik B., Levy M.L., Hicks M.J., Hollier L. Jr. Surgery: The Treatment of Choice for Hemangiomas. *Semin Plast Surg*. 2006 Aug;20(3):163–8. doi: 10.1055/s-2006-949118. PMCID: PMC2884763.

70. Brockman RM, Humphrey SR, Moe DC, North PE, King DM, Jensen JN, et al. Mimickers of Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2017 May;34(3):331-6. doi: 10.1111/pde.13127. PMID: 28523875.
71. Brohée L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC, et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep*. 2018 May 4;8(1):7050. doi: 10.1038/s41598-018-25340-9. PMID: 29728578; PMCID: PMC5935740.
72. Burkes SA, Patel M, Adams DM, Hammill AM, Eaton KP, Randall Wickett R, et al. Infantile hemangioma status by dynamic infrared thermography: A preliminary study. *Int J Dermatol*. 2016 Oct;55(10):e522-32. doi: 10.1111/ijd.13298. PMID: 27062495; PMCID: PMC5026852.
73. Burns AJ. Mulliken & Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(5):1505-6.
74. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn*. 1995 Mar;15(3):209-14. doi: 10.1002/pd.1970150302. PMID: 7784377.
75. Calderón-Castrat X, Peceros-Escalante J, Velásquez F, Lipa-Chancolla RM, Ballona R. Segmental Infantile Hemangioma With Minimal or Arrested Growth in LUMBAR Syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jun;108(5):475-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.10.003. PMID: 27939875.
76. Camaron C, Adams DM, editors. *Vascular Anomalies: A Guide for the Hematologist/Oncologist*. Springer Nature; 2020. 230 p.
77. Cao Y, Wang F, Jia Q, Xu R, Dang W, Chen Q, et al. One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) Level Changes. *J Lasers Med Sci*. 2014 Spring;5(2):75-81. PMID: 25653803; PMCID: PMC4291820.
78. Cao Y, Wang F, Jia Q, Xu R, Dang W, Chen Q, Lin L, Wang Y. One Possible Mechanism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum vascular endothelial growth factor

(VEGF) Level Changes. *J Lasers Med Sci*. 2014 Spring;5(2):75-81. PMID: 25653803; PMCID: PMC4291820.

79. Castaneda C, Nalley K, Mannion C, Bhattacharyya P, Blake P, Pecora A, Goy A, Suh KS. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. *Journal of clinical bioinformatics*. 2015 Dec;5(1):1-6.

80. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, Pitkäranta A, Klockars T. Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 May 3];138(5). Available from: www.aappublications.org/news

81. Cavalheiro S, Campos HG, Silva da Costa MD. A case of giant fetal intracranial capillary hemangioma cured with propranolol. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Jun;17(6):711-6. doi: 10.3171/2015.11.PEDS15469. PMID: 26824594.

82. Cawthorn TR, Fraulin FOG, Harrop AR. Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Jun 19;7(6):e2308. doi: 10.1097/GOX.0000000000002308. PMID: 31624693; PMCID: PMC6635212.

83. Chang CS, Wong A, Rohde CH, Ascherman JA, Wu JK. Management of lip hemangiomas: Minimizing peri-oral scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Feb;65(2):163-8. doi: 10.1016/j.bjps.2011.08.033. PMID: 21937296.

84. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, Qiu Y, Ma G, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Feb 22 [cited 2021 May 3];7(1):1–7. Available from: www.nature.com/scientificreports

85. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):360-7. doi: 10.1542/peds.2007-2767. PMID: 18676554.

86. Chang SJ, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, Qiu Y, Lin X. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *The Journal of dermatology*. 2019 Nov;46(11):962-6.

87. Chen S, Zhuang K, Sun K, Yang Q, Ran X, Xu X, et al. Itraconazole Induces Regression of Infantile Hemangioma via Downregulation of the Platelet-Derived Growth Factor-D/PI3K/Akt/mTOR Pathway. *J Invest Dermatol*. 2019 Jul;139(7):1574-82. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.028. PMID: 30690033.
88. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):99-108. doi: 10.1542/peds.2012-1128. PMID: 23266916.
89. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):692. doi:10.21037/atm.2019.10.47
90. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 Sep;35(3):108-16. doi: 10.12788/j.sder.2016.050. PMID: 27607318.
91. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, & McPheeters, M L. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2016. 137(2), e20153896.
92. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar;48(3):221-33. doi: 10.1002/lsm.22455. PMID: 26711436.
93. Chisholm KM, Chang KW, Truong MT, Kwok S, West RB, Heerema-McKenney AE. β -Adrenergic receptor expression in vascular tumors. *Mod Pathol*. 2012 Nov;25(11):1446-51. doi: 10.1038/modpathol.2012.108. PMID: 22743651.
94. Choi J, Kim WJ, Park SW, Xu L, Kim SH, Min HS, Kwon GY, Cho CH, Kim S, Choi TH. Photodynamic therapy suppresses tumor growth in an in vivo model of human hemangioma. *Arch Dermatol Res*. 2014 Jan;306(1):81-91. doi: 10.1007/s00403-013-1378-x. PMID: 23784382.
95. Chun-Shin Chang, Gavin Chun-Wui Kang. Novel Combination Topical Timolol and Pulsed Dye Laser Therapy for Early Effective Safe Treatment of Infantile Hemangiomas. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2017;8(5):1-6. doi: 10.4172/2155-9554.1000410.

96. Classification | International Society for the Study of Vascular Anomalies [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.issva.org/classification>

97. Cohen M. Plastic Surgery for Hemangioma Treatment & Management [Internet]. New York: Medscape; [updated 2018 Oct 30; cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1296001-treatment>

98. Cohen-Barak E, Rozenman D, Shani Adir A. Infantile haemangiomas and quality of life. *Arch Dis Child*. 2013 Sep;98(9):676-9. doi: 10.1136/archdischild-2013-303745. PMID: 23864355.

99. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Sep;130(3):619-24. doi: 10.1097/PRS.0b013e31825dc129. PMID: 22575857.

100. Danarti R., Ariwibowo L., Radiono S., Budiyanto A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*. 2016;232(5):566-71. doi: 10.1159/000448396. PMID: 27592104.

101. D'Arcangelo D, Nicodemi EM, Rossi S, Giampietri C, Facchiano F, Facchiano A. Identification of serum regression signs in infantile hemangioma. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e88545. doi: 10.1371/journal.pone.0088545. PMID: 24599340; PMCID: PMC3943717.

102. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Section on dermatology, section on otolaryngology-head & neck surgery, and section on plastic surgery. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):786-91. doi: 10.1542/peds.2015-482. PMID: 26416928.

103. de Jong S, Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res*. 2016 May;308(4):219-27. doi: 10.1007/s00403-016-1635-x. PMID: 26940670.

104. Ding A, Gong X, Li J, Xiong P. Role of ultrasound in diagnosis and

differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2019 Sep 1;7(5):715-23.

105. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020 Aug;16(4):377-84. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2. PMID: 31853885.

106. Dong JY, Ning JX, Li K, Liu C, Wang XX, Li RH, et al. Analysis of factors affecting the therapeutic effect of propranolol for infantile haemangioma of the head and neck. *Sci Rep*. 2017 Mar 23;7(1):342. doi: 10.1038/s41598-017-00495-z. PMID: 28336941; PMCID: PMC5428440.

107. Dornhoffer JR, Wei T, Zhang H, Miller E, A Cleves M, Richter GT. The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment. *Pediatr Res*. 2017 Jul;82(1):155-63. doi: 10.1038/pr.2017.93. PMID: 28376078.

108. Doughty L, Clark RS, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo J. sFas and sFas ligand and pediatric sepsis-induced multiple organ failure syndrome. *Pediatr Res*. 2002 Dec;52(6):922-7. doi: 10.1203/00006450-200212000-00018. PMID: 12438671.

109. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691. PMID: 23266923; PMCID: PMC3529954.

110. Drolet BA, Pope E, Juern AM, Sato T, Howell B, Puttgen KB, Lara-Corrales I, Gilliam A, Mancini A, Powell J, Siegel D. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2012 Jun 1;160(6):1021-6.

111. England RW, Hardy KL, Kitajewski AM, Wong A, Kitajewski JK, Shawber CJ, et al. Propranolol promotes accelerated and dysregulated adipogenesis in hemangioma stem cells. *Ann Plast Surg*. 2014 Sep;73 Suppl 1(0 1):S119-24. doi: 10.1097/SAP.0000000000000272. PMID: 25115372; PMCID: PMC4134106.

112. Escarcega González CE, González Hernández A, Villalón CM,

Rodríguez MG, Marichal Cancino BA. β -Adrenoceptor Blockade for Infantile Hemangioma Therapy: Do β 3-Adrenoceptors Play a Role? *J Vasc Res*. 2018;55(3):159-68. doi: 10.1159/000489956. PMID: 29936502.

113. Fazen LE. Mobile Clinical Decision Support for the Quality Improvement of Maternal, Neonatal and Child Health Services Delivered by Community Health Workers in Kosirai, Kenya. Yale University; 2015.

114. Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug 18;26:100506. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100506. PMID: 33089121; PMCID: PMC7565185.

115. Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, Jones R. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma. *World J Cardiol*. 2016 Jan 26;8(1):74-80. doi: 10.4330/wjc.v8.i1.74. PMID: 26839658; PMCID: PMC4728108.

116. Fowell C, Monaghan A, Nishikawa H. Infantile haemangiomas of the head and neck: current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jun;54(5):488-95. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.02.031. PMID: 27025230.

117. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Oct;37(4):631-7. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70183-x. PMID: 9344205.

118. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):585-90. doi: 10.1007/s00431-020-03872-5. PMID: 33188478.

119. Fuzzy Logic Library for Microsoft.Net [Internet]. San Diego: Slashdot Media; c2021 [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://sourceforge.net/projects/fuzzynet/>.

120. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(3):486-541. doi:

10.1038/s41418-017-0012-4. PMID: 29362479; PMCID: PMC5864239.

121. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016 Nov;178:24-33.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.054. PMID: 27659028; PMCID: PMC6599593.

122. Garzon MC, Weitz N, Powell J. Vascular anomalies: differential diagnosis and mimickers. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 Sep;35(3):170-6. doi: 10.12788/j.sder.2016.052. PMID: 27607326.

123. Ge J, Zheng J, Zhang L, Yuan W, Zhao H. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study. *Sci Rep*. 2016 Jan 28;6:19765. doi: 10.1038/srep19765. PMID: 26819072; PMCID: PMC4730155.

124. Giachetti A, Garcia-Monaco R, Sojo M, Scacchi MF, Cernadas C, Guerchicoff Lemcke M, et al. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jan-Feb;31(1):14-20. doi: 10.1111/pde.12239. PMID: 24283619.

125. Giugliano C, Reculé F, Guler K, Gantz JT, Hasbún T. Persistent Nasal Infantile Hemangioma: A Surgical Treatment Algorithm. *J Craniofac Surg*. 2018 Sep;29(6):1509-1513. doi: 10.1097/SCS.0000000000004778. PMID: 30052605.

126. González-Llorente N, Del Olmo-Benito I, Muñoz-Ollero N, Descalzo MA, García-Doval I, Torrelo A. Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2017 Sep;34(5):554-8. doi: 10.1111/pde.13229. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804922.

127. Gorincour G, Kokta V, Rypens F, Garel L, Powell J, Dubois J. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol*. 2005 Dec;35(12):1178-85. doi: 10.1007/s00247-005-1557-9. PMID: 16078073.

128. Goss JA, Konczyk DJ, Alomari MH, Maclellan RA, Greene AK. Propranolol Treatment of Vascular Anomalies Other Than Infantile Hemangioma.

J Craniofac Surg. 2017 Nov;28(8):2001-3. doi: 10.1097/SCS.00000000000004166. PMID: 28968329

129. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006460. doi: 10.1101/cshperspect.a006460. PMID: 22229118; PMCID: PMC3234458.

130. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):1005-13. doi: 10.1056/NEJMoa0903036. PMID: 20237346; PMCID: PMC2845924.

131. Greenberger S. Infantile Hemangioma: New Insights on Pathogenesis and Beta Blockers Mechanisms of Action. In: *Angiogenesis-Based Dermatology*. London: Springer; 2017. p. 27-39. doi 10.1007/978-1-4471-7314-4_2

132. Greene AK. *Vascular anomalies: classification, diagnosis, and management*. Boca Raton: CRC Press; 2016.

133. Grzanka R, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. Tumor necrosis factor-alpha and Fas/Fas ligand signaling pathways in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Mar 14;15:15. doi: 10.1186/s13223-019-0332-7. PMID: 30911316; PMCID: PMC6417283.

134. Grzesik P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatric Health Med Ther*. 2017 Dec 6;8:107-16. doi: 10.2147/PHMT.S115528. PMID: 29388636; PMCID: PMC5774589.

135. Gumina ME, Yan AC. Atenolol as an alternative to propranolol for the management of sleep disturbances in the treatment of infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2019 Jul;36(4):556-7. doi: 10.1111/pde.13839. PMID: 30983047.

136. Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, Adams DM, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol*. 2012 Feb;148(2):197-202. doi: 10.1001/archdermatol.2011.926. PMID: 22351819.

137. Harbi S, Park H, Gregory M, Lopez P, Chiriboga L, Mignatti P.

Arrested Development: Infantile Hemangioma and the Stem Cell Teratogenic Hypothesis. *Lymphat Res Biol.* 2017 Jun;15(2):153-65. doi: 10.1089/lrb.2016.0030. PMID: 28520518.

138. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):437-59. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.011. PMID: 30819347.

139. Hasan M, Rahman M, Hoque S, Zahid Hossain AK, Khondker L. Propranolol for hemangiomas. *Pediatr Surg Int.* 2013 Mar;29(3):257-62. doi: 10.1007/s00383-012-3220-5. PMID: 23247833.

140. He L, Huang G. Spectral Doppler ultrasound for predicting long-term response to topical timolol in children with infantile hemangioma. *J Clin Ultrasound.* 2017 Oct;45(8):480-7. doi: 10.1002/jcu.22471. PMID: 28369943.

141. He X, Liu Y, Li K, Yang A, Wang R, Liu S. Sildenafil suppresses the proliferation and enhances the apoptosis of hemangioma endothelial cells. *Exp Ther Med.* 2017 Jun;13(6):2645-50. doi: 10.3892/etm.2017.4306. PMID: 28587325; PMCID: PMC5450598.

142. Hochman M. The Role of Surgery in the Management of Infantile Hemangiomas: What is the Best Timing? *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Feb;51(1):119-23. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.010. PMID: 29217056.

143. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015 Jul;174(7):855-65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0. PMID: 26021855.

144. Hou F, Dai Y, Fan CY, Suen JY, Richter GT. Estrogen is involved in hemangioma regression associated with mast cells. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Oct 19;13(1):181. doi: 10.1186/s13023-018-0928-x. PMID: 30340617; PMCID: PMC6195721.

145. Huang C, Huang J, Yu G. Co-suppression of VEGF-A and VEGF-C inhibits development of experimental hemangioma. *Am J Transl Res.* 2018 Sep 15;10(9):2911-9. PMID: 30323877; PMCID: PMC6176239.

146. Huang J, Jiang D, Zhao S, Wang A. Propranolol suppresses infantile hemangioma cell proliferation and promotes apoptosis by upregulating miR-125b expression. *Anticancer Drugs*. 2019 Jun;30(5):501-7. doi: 10.1097/CAD.0000000000000762. PMID: 30986805.
147. Itesako T, Eura R, Okamoto Y, Tatarano S, Yoshino H, Nishimura H, Yamada Y, Enokida H, Nakagawa M. Oral Propranolol in a Child With Infantile Hemangioma of the Urethra. *Urology*. 2018 Dec;122:165-8. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.002. PMID: 29908866.
148. Itinteang T, Chudakova DA, Dunne JC, Davis PF, Tan ST. Expression of Cathepsins B, D, and G in Infantile Hemangioma. *Front Surg*. 2015 Jun 17;2:26. doi: 10.3389/fsurg.2015.00026. PMID: 26137466; PMCID: PMC4470331.
149. Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg*. 2014 Sep 25;1:38. doi: 10.3389/fsurg.2014.00038. PMID: 25593962; PMCID: PMC4286974.
150. Izawa T, Arakaki R, Ishimaru N. Role of Fas and RANKL Signaling in Peripheral Immune Tolerance. *J Clin Cell Immunol*. 2017;08(04):512. doi: 10.4172/2155-9899.1000512
151. Janmohamed SR, Brinkhuizen T, den Hollander JC, Madern GC, de Laat PC, van Steensel MA, et al. Support for the hypoxia theory in the pathogenesis of infantile haemangioma. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jun;40(4):431-7. doi: 10.1111/ced.12557. PMID: 25511669.
152. Janmohamed SR, Oranje AP. Scoring systems for infantile hemangioma: the Hemangioma Activity Score versus the Hemangioma Activity and Severity Index. *Int J Dermatol*. 2016 Jul;55(7):e416-7. doi: 10.1111/ijd.13242. PMID: 26872855.
153. Janmohamed SR, van Oosterhout M, de Laat PC, van Rosmalen J, Madern GC, Oranje AP. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):258-63. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.012. PMID: 26183969.

154. Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep*. 2018 Mar 9;8(1):4264. doi: 10.1038/s41598-018-22787-8. PMID: 29523832; PMCID: PMC5844887.

155. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):24-32. doi: 10.1111/bjd.13388. PMID: 25196392.

156. Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Pediatr Surg*. 2012 Dec;47(12):2216-23. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.008. PMID: 23217879.

157. Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3908. doi: 10.1097/MD.0000000000003908. PMID: 27310994; PMCID: PMC4998480.

158. Jiang C, Lin X, Hu X, Chen H, Jin Y, Ma G, Chen D, Chen X, Gu W. Angiogenin: a potential serum marker of infantile hemangioma revealed by cDNA microarray analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Aug;134(2):231e-239e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000367. PMID: 25068345.

159. Kado M, Shimizu A, Matsumura T, Mochizuki M, Mizuno H, Hayashi A. Successful Treatment of Infantile Hemangiomas With Propranolol in Low-Birth-Weight Infants. *J Craniofac Surg*. 2017 May;28(3):789-793. doi: 10.1097/SCS.00000000000003542. PMID: 28468167.

160. Kagami S, Kaneko M, Kishi A, Katori T. Prolonged growth of infantile hemangioma after pulsed dye laser and oral propranolol treatment. *J Dermatol*. 2018 Sep;45(9):1109-12. doi: 10.1111/1346-8138.14517. PMID: 29952019.

161. Kaneko T, Sasaki S, Baba N, Koh K, Matsui K, Ohjimi H, et al. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatr Int [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2021 May 3];59(8):869-77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ped.13318>

162. Kang E, Friedman N, Mamoun I, Tamburro J, Golden A. Beta Blockade as Treatment for Intracranial Infantile Hemangioma: Case Report and Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2016 Jun;59:13-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.018. PMID: 27068061.

163. Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koprek U, Estemberg D, Sikora-Szubert A. Evaluation of soluble concentration Fas and Fas ligand in maternal and cord blood 3rd trimester of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2018;89(3):142-6. doi: 10.5603/GP.a2018.0024. PMID: 29664549.

164. Kawaguchi A, Kunimoto K, Inaba Y, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, et al. Distribution analysis of infantile hemangioma or capillary malformation on the head and face in Japanese patients. *J Dermatol [Internet].* 2019 Oct 16 [cited 2021 May 3];46(10):849–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.15051>

165. Kayagaki N, Kawasaki A, Ebata T, Ohmoto H, Ikeda S, Inoue S, et al. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Exp Med.* 1995 Dec 1;182(6):1777-83. doi: 10.1084/jem.182.6.1777. PMID: 7500022; PMCID: PMC2192231.

166. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Bartch TC, Mulliken JB, Bischoff J. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest.* 2008 Jul;118(7):2592-9. doi: 10.1172/JCI33493. PMID: 18535669; PMCID: PMC2413184.

167. Kim KM, Min DH, Jung HL, Shim JW, Kim DS, Shim JY, et al. Propranolol as a First-line Treatment for Pediatric Hemangioma: Outcome of a Single Institution Over One Year. *Clin Pediatr Hematol.* 2016 Oct 31;23(2):97-104.

168. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet].* 2007 Dec 1 [cited 2021 May 3];27(12):2664-70. Available from: <http://atvb.ahajournals>

169. Koka K, Mukherjee B, Agarkar S. Effect of oral propranolol on

periocular Capillary Hemangiomas of Infancy. *Pediatr Neonatol.* 2018 Aug;59(4):390-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.021. PMID: 29301720.

170. Kolbe AB, Merrow AC, Eckel LJ, Kalina P, Ruano R. Congenital hemangioma of the face-Value of fetal MRI with prenatal ultrasound. *Radiol Case Rep.* 2019 Oct 1;14(11):1443-6. doi: 10.1016/j.radcr.2019.09.016. PMID: 31695833; PMCID: PMC6823738.

171. Kosacka M, Porębska I, Korzeniewska A, Rubinsztajn R, Grabicki M, Jankowska R, et al. Serum levels of apoptosis-related markers (sFasL, TNF-a, p53 and bcl-2) in COPD patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(1):11-5. doi: 10.5603/PiAP.a2015.0080. PMID: 26687668.

172. Kralik SF, Haider KM, Lobo RR, Supakul N, Calloni SF, Soares BP. Orbital infantile hemangioma and rhabdomyosarcoma in children: differentiation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J AAPOS.* 2018 Feb;22(1):27-31. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.09.002. PMID: 29113884.

173. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al.; Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019 Jan;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475. PMID: 30584062.

174. Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol.* 2015 Jan 26;6(1):e979699. doi: 10.4161/19381980.2014.979699. PMID: 26413184; PMCID: PMC4580045.

175. Kurta AO, Dai D, Armbrecht ES, Siegfried EC. Prescribing propranolol for infantile hemangioma: Assessment of dosing errors. *J Am Acad Dermatol.* 2017 May;76(5):999-1000. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.001. PMID: 28411779.

176. Lahrichi A, Hali F, Baline K, Fatoiki FZE, Chiheb S, Khadir K. Effects of propranolol therapy in Moroccan children with infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2018 Nov;25(8):449-51. doi: 10.1016/j.arcped.2018.09.002. PMID: 30361087.

177. Lameiro TMDM, Denadai R, Pereira-Filho JC, Raposo-Amaral CA, Raposo-Amaral CE. Treatment of Facial Infantile Hemangioma: Comparative

Study Between Propranolol and Ethanalamine Oleate. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep;29(6):1514-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000004573. PMID: 29621088.

178. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):13-23. doi: 10.1111/bjd.13379. PMID: 25175684.

179. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics.* 2020 Apr;145(4):e20191628. doi: 10.1542/peds.2019-1628. PMID: 32161112.

180. Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016 Oct;138(4):e20160353. doi: 10.1542/peds.2016-0353. PMID: 27688361.

181. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819. PMID: 18550886.

182. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017 Jul 1;390(10089):85-94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0. PMID: 28089471.

183. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710. PMID: 25693013.

184. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710. PMID: 25693013.

185. Lee D, Boscolo E, Durham JT, Mulliken JB, Herman IM, Bischoff J. Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes. *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):1129-37. doi: 10.1111/bjd.13048. PMID: 24720697;

PMCID: PMC4193942.

186. Lee JW, Chung HY. Vascular anomalies of the head and neck: current overview. *Arch Craniofac Surg.* 2018 Dec;19(4):243-7. doi: 10.7181/acfs.2018.02383. PMID: 30613084; PMCID: PMC6325330.

187. Li D, Li P, Guo Z, Wang H, Pan W. Downregulation of miR-382 by propranolol inhibits the progression of infantile hemangioma via the PTEN-mediated AKT/mTOR pathway. *Int J Mol Med.* 2017 Mar;39(3):757-63. doi: 10.3892/ijmm.2017.2863. PMID: 28112362.

188. Li HH, Lou Y, Zhang RR, Xie J, Cao DS. Propranolol Accelerates Hemangioma Stem Cell Transformation Into Adipocyte. *Ann Plast Surg.* 2019 Nov;83(5):e5-e13. doi: 10.1097/SAP.0000000000002104. PMID: 31609806.

189. Li P, Guo Z, Gao Y, Pan W. Propranolol represses infantile hemangioma cell growth through the β 2-adrenergic receptor in a HIF-1 α -dependent manner. *Oncol Rep.* 2015 Jun;33(6):3099-107. doi: 10.3892/or.2015.3911. PMID: 25872592.

190. Li Q, Li J, Chen L, Gao Y, Li J. Endogenous peptides profiles of human infantile hemangioma tissue and their clinical significance for treatment. *J Cell Biochem.* 2018 Jun;119(6):4636-43. doi: 10.1002/jcb.26632. PMID: 29266350.

191. Liao H, Xu J, Huang J. FasL/Fas pathway is involved in dengue virus induced apoptosis of the vascular endothelial cells. *J Med Virol.* 2010 Aug;82(8):1392-9. doi: 10.1002/jmv.21815. PMID: 20572077.

192. Liu X, Lv R, Zhang L, Xu G, Bi J, Gao F, et al. Long noncoding RNA expression profile of infantile hemangioma identified by microarray analysis. *Tumour Biol.* 2016 Oct 5. doi: 10.1007/s13277-016-5434-y. PMID: 27709553.

193. Lou S, Wang Y, Yu Z, Guan K, Kan Q. Curcumin induces apoptosis and inhibits proliferation in infantile hemangioma endothelial cells via downregulation of MCL-1 and HIF-1 α . *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(7):e9562. doi: 10.1097/MD.0000000000009562. PMID: 29443732; PMCID: PMC5839849.

194. Luo J, Wang Y, Yu B, Qian H, He Y, Shi G. A Potential of sFasL in Preventing Gland Injury in Sjogren's Syndrome. *Biomed Res Int.*

2017;2017:5981432. doi: 10.1155/2017/5981432. PMID: 28326325; PMCID: PMC5343225.

195. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):20-30. doi: 10.1111/bjd.12436. PMID: 23701395.

196. Ma EH, Robertson SJ, Chow CW, Bekhor PS. Infantile Hemangioma with Minimal or Arrested Growth: Further Observations on Clinical and Histopathologic Findings of this Unique but Underrecognized Entity. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jan;34(1):64-71. doi: 10.1111/pde.13022. PMID: 27873347.

197. Ma X, Zhao T, Ouyang T, Xin S, Ma Y, Chang M. Propranolol enhanced adipogenesis instead of induction of apoptosis of hemangiomas stem cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Jun 15;7(7):3809-17. PMID: 25120757; PMCID: PMC4128992.

198. Mabeta P. Oncosuppressors and Oncogenes: Role in Haemangioma Genesis and Potential for Therapeutic Targeting. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 13;19(4):1192. doi: 10.3390/ijms19041192. PMID: 29652858; PMCID: PMC5979526.

199. MacIsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for infantile hemangiomas: selection criteria, safety, and outcomes using oral propranolol during the early phase of propranolol use for hemangiomas. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016 Jan 1;27(1):159-62

200. Marey HM, Elmazar HF, Mandour SS, Khairy HA. Combined Oral and Topical Beta Blockers for the Treatment of Early Proliferative Superficial Periocular Infantile Capillary Hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Jan 1;55(1):37-42. doi: 10.3928/01913913-20170703-12. PMID: 28991344.

201. Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, Burrows PE, Paltiel HJ, Jennings RW, Mulliken JB. Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 2002 Mar;37(3):318-26. doi: 10.1053/jpsu.2002.30831. PMID: 11877641.

202. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*.

2013 Mar-Apr;30(2):182-91. doi: 10.1111/pde.12089. PMID: 23405852.

203. Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int*. 2017 Aug;59(8):935-6. doi: 10.1111/ped.13308. PMID: 28660690.

204. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol*. 2016 Oct;46(11):1494-506. doi: 10.1007/s00247-016-3643-6. PMID: 27450406.

205. Mendiratta V, Jabeen M. Infantile hemangioma: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Sep-Oct;76(5):469-75. doi: 10.4103/0378-6323.69048. PMID: 20826985.

206. Miller RA. Medical diagnostic decision support systems—past, present, and future: a threaded bibliography and brief commentary. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1994 Jan 1;1(1):8-27.

207. Mikos H, Mikos M, Niedziela M. Diagnostic significance of serum concentrations of soluble Fas ligand (sFasL) in children with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2017 May;50(3):192-198. doi: 10.1080/08916934.2017.1289180. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28276714.

208. Miller SH, Smith RL, Shochat SJ. Compression treatment of hemangiomas. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Nov;58(5):573-9. doi: 10.1097/00006534-197611000-00007. PMID: 981402.

209. Moodley ST, Hudson DA, Adams S, Adams KG. Shouldn't Propranolol Be Used to Treat All Haemangiomas? *Aesthetic Plast Surg*. 2015 Dec;39(6):963-7. doi: 10.1007/s00266-015-0557-x. PMID: 26377820.

210. Morán-Villaseñor E, Campos-Cabrera BL, García-Romero MT, Durán-McKinster C. Vascular anomalies in childhood. Part 1: Vascular tumors. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(1):26-39.

211. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):868-873. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.003. PMID: 28818436.

212. Moyakine AV, Kerstjens JM, Spillekom-van Koulil S, van der Vleuten CJ. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):59-63.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1218. PMID: 27021240.

213. Moyakine AV, Spillekom-van Koulil S, van der Vleuten CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):105-8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.025. PMID: 28190620.

214. Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, Beaumont JL, Cella D, Rancour EA, et al. Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jan;34(1):78-83. doi: 10.1111/pde.13032. PMID: 27981617.

215. Mulligan PR, Prajapati HJ, Martin LG, Patel TH. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol*. 2014 Mar;87(1035):20130392. doi: 10.1259/bjr.20130392. PMID: 24588666; PMCID: PMC4064609.

216. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, editors. *Mulliken and Young's vascular anomalies: hemangiomas and malformations*. Oxford University Press; 2013 May 1. - p 1118

217. Ng M, Knuth C, Weisbrod C, Murthy A. Propranolol Therapy for Problematic Infantile Hemangioma. *Ann Plast Surg*. 2016 Mar;76(3):306-10. doi: 10.1097/SAP.0000000000000521. PMID: 26010350.

218. North PE, Sander T, editors. *Vascular Tumors and Developmental Malformations* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016 [cited 2021 May 3]. (Molecular and Translational Medicine). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3240-5>

219. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 18;4(4):CD006545. doi: 10.1002/14651858.CD006545.pub3. PMID: 29667726; PMCID: PMC6513200.

220. O'Brien KF, Shah SD, Pope E, Phillips RJ, Blei F, Baselga E, et al. Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):493-9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.061. PMID: 30293898.
221. Oksiuta M, Matuszczak E, Dębek W, Dzienis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A, Tylicka M. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Sep 12;68:1138-44. doi: 10.5604/17322693.1120990. PMID: 25228522.
222. Onder SS, Gergin O, Karabulut B. A Life Threatening Subglottic and Mediastinal Hemangioma in an Infant. *J Craniofac Surg*. 2019 Jul;30(5):e402-e404. doi: 10.1097/SCS.00000000000005340. PMID: 31299792.
223. Oszejca K, Szemraj J, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, Salamon A, Przewratil P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *Int J Dermatol*. 2018 Oct;57(10):1201-7. doi: 10.1111/ijd.14127. PMID: 29984822.
224. Ou JM, Yu ZY, Qiu MK, Dai YX, Dong Q, Shen J, Wang XF, Liu YB, Quan ZW, Fei ZW. Knockdown of VEGFR2 inhibits proliferation and induces apoptosis in hemangioma-derived endothelial cells. *Eur J Histochem*. 2014 Mar 17;58(1):2263. doi: 10.4081/ejh.2014.2263. PMID: 24704994; PMCID: PMC3980207.
225. Padula C, Nicoli S, Pescina S, Santi P. Thin polymeric films for the topical delivery of propranolol. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019 Feb 1;174:582-6. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.022. PMID: 30502670.
226. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;61(1):51-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.08.006. PMID: 26408055.
227. Park SJ, Shin WB, Huon SA, Ryu HJ, Yoon JS. Surgical Treatment of Infantile Hemangioma Involved With Fatty Degeneration. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul/Aug;35(4):409-411. doi: 10.1097/IOP.0000000000001403. PMID: 31283693.

228. Peng Q, Liu W, Zhou F, Wang Y, Ji Y. An experimental study on the therapy of infantile hemangioma with recombinant interferon γ . *J Pediatr Surg*. 2011 Mar;46(3):496-501. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.056. PMID: 21376199.
229. Peshes-Yaloz N, Rosen D, Sondel PM, Krammer PH, Berke G. Up-regulation of Fas (CD95) expression in tumour cells in vivo. *Immunology*. 2007 Apr;120(4):502-11. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02521.x. PMID: 17343612; PMCID: PMC2265906.
230. Phung TL, Hochman M. Pathogenesis of infantile hemangioma. *Facial Plast Surg*. 2012 Dec;28(6):554-62. doi: 10.1055/s-0032-1329930. PMID: 23188682.
231. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)*. 2016 Apr;8(4):603-19. doi: 10.18632/aging.100934. PMID: 27019364; PMCID: PMC4925817.
232. Poetke M, Philipp C, Berlien HP. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2000 May;136(5):628-32. doi: 10.1001/archderm.136.5.628. PMID: 10815856.
233. Polites SF, Rodrigue BB, Chute C, Hammill A, Dasgupta R. Propranolol versus steroids for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27280. doi: 10.1002/pbc.27280. PMID: 29932302.
234. Polites SF, Watanabe M, Crafton T, Jenkins TM, Alvarez-Allende CR, Hammill AM, et al. Surgical resection of infantile hemangiomas following medical treatment with propranolol versus corticosteroids. *J Pediatr Surg*. 2019 Apr;54(4):740-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.001. PMID: 30249358.
235. Prasad A, Sinha AK, Kumar B, Prasad A, Kumari M. Individualized dosing of oral propranolol for treatment of infantile hemangioma: a prospective study. *Pan Afr Med J*. 2019 Apr 8;32:155. doi: 10.11604/pamj.2019.32.155.16760. PMID: 31303926; PMCID: PMC6607273.
236. Prasetyono TO, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection

in head and neck hemangioma: a systematic review. *Ann Plast Surg.* 2011 Jan;66(1):98-106. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181d49f52. PMID: 21042190.

237. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al.; Hemangioma Investigator Group. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3):e20160355. doi: 10.1542/peds.2016-0355. PMID: 27527799.

238. Qiu MK, Wang SQ, Pan C, Wang Y, Quan ZW, Liu YB, Ou JM. ROCK inhibition as a potential therapeutic target involved in apoptosis in hemangioma. *Oncol Rep.* 2017 May;37(5):2987-2993. doi: 10.3892/or.2017.5515. PMID: 28339093.

239. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, de Graaf M, Slieker MG, Pasmans SG, Breur JM. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Mar;72(3):465-72. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.019. PMID: 25592625.

240. Rastogi K, Singh L, Khan NA, Goyal S, Khatri A, Gupta N. Benign vascular anomalies: A transition from morphological to etiological classification. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Jun;46:151506. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151506. PMID: 32200223.

241. Rahman BU, Bibi A, Ghafoor A, Taimur M. A Comparison of Propranolol with Steroid in the Treatment of Hemangioma in Children in Terms of Regression in Size. *Isra Med J.* 2018; 10(1): 8-11

242. Razon MJ, Kräling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation.* 1998;5(2-3):189-95. PMID: 9789259.

243. Reimer A, Fliesser M, Hoeger PH. Anatomical patterns of infantile hemangioma (IH) of the extremities (IHE). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep;75(3):556-563. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.029. PMID: 27114263.

244. Ren W, Li S, Gao L, Huang S, Zhang L, Qiang C, Liu C, Zhi K. Low-dose propranolol for infantile hemangioma of the head and neck: Analysis of 23

consecutive patients. *Pediatr Int.* 2017 Feb;59(2):213-7. doi: 10.1111/ped.13109. PMID: 27473874.

245. Rico M, Baglioni M, Bondarenko M, Laluce NC, Rozados V, André N, Carré M, Scharovsky OG, Menacho Márquez M. Metformin and propranolol combination prevents cancer progression and metastasis in different breast cancer models. *Oncotarget.* 2017 Jan 10;8(2):2874-89. doi: 10.18632/oncotarget.13760. PMID: 27926515; PMCID: PMC5356849.

246. Rocco R, Alegre N, Pozner R, Wainstok R, Gazzaniga S. Selective hemangioma cell dysfunction and apoptosis triggered by in vitro treatment with imiquimod. *Toxicol Lett.* 2018 May 15;288:82-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.01.016. PMID: 29410238.

247. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Dec;15(12):1185-1190. doi: 10.1111/ddg.13365. PMID: 29193649.

248. Rotter A, Samorano LP, de Oliveira Labinas GH, Alvarenga JG, Rivitti-Machado MC, Bouer M, Santos PC, Silvestre DA, de Oliveira ZN. Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol. *Int J Dermatol.* 2017 Feb;56(2):190-4. doi: 10.1111/ijd.13442. PMID: 27813086.

249. Rouhana HF, Fruge JH, Massengale WT. Beta blocker treatment for infantile hemangiomas. *Dermatol Online J.* 2015 Jul 15;21(7):13030/qt05k4t1hq. PMID: 26436966.

250. Sabry HH, Sorour NE, Akl EM. Intralesional injection of bevacizumab versus triamcinolone acetonide in infantile hemangioma. *J Dermatolog Treat.* 2020 May;31(3):279-84. doi: 10.1080/09546634.2019.1590521. PMID: 30835573.

251. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2019 Sep-Oct;64(5):608-18. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.005. PMID: 30772366.

252. Scilab [Internet]. Rungis: ESI Group; 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <http://www.scilab.org>

253. Seamens A, Nieman E, Losavio K, Bradley B, Nelson K, Chen KH, Chen S, Arbiser J, Lawley LP. Salivary levels of angiopoietin-2 in infants with infantile haemangiomas treated with and without systemic propranolol. *Exp Dermatol*. 2018 Jun;27(6):636-40. doi: 10.1111/exd.13510. PMID: 29427463.

254. Semkova K, Kazandjieva J. Reaching a consensus on scoring instruments for infantile hemangioma: are we there yet? *Int J Dermatol*. 2016 Jul;55(7):e417-8. doi: 10.1111/ijd.13241. PMID: 26967809.

255. Shao RZ, Zhao DH, Li J. Treatment of infantile hemangioma by intralesional injection of propranolol combined with compound betamethasone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):751-5. PMID: 26957280.

256. Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, McCuaig C. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013 Sep-Oct;30(5):587-91. doi: 10.1111/pde.12190. PMID: 24016283.

257. Sirachainan N, Lekanan W, Thammagasorn Y, Wanitkun S, Kadegasem P, Chunharas A. Response to propranolol in infantile hemangioma. *Pediatr Int*. 2016 Jul;58(7):662-5. doi: 10.1111/ped.12992. PMID: 27460401.

258. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res*. 2017 Jul 3;109(11):809-15. doi: 10.1002/bdr2.1023. PMID: 28402073; PMCID: PMC5839165.

259. Soliman YS, Khachemoune A. Infantile hemangiomas: our current understanding and treatment options. *Dermatol Online J*. 2018 Sep 15;24(9):13030/qt5jt8q9km. PMID: 30677824.

260. Sprecher E, Bergman R, Meilick A, Kerner H, Manov L, Reiter I, Shafer Y, Maor G, Friedman-Birnbaum R. Apoptosis, Fas and Fas-ligand expression in melanocytic tumors. *J Cutan Pathol*. 1999 Feb;26(2):72-7. doi: 10.1111/j.1600-0560.1999.tb01805.x. PMID: 10082396.

261. Steel R, Day D. Increased apoptosis and secretion of tryptase by mast cells in infantile haemangioma treated with propranolol. *Pathology*. 2014

Oct;46(6):496-500. doi: 10.1097/PAT.000000000000143. PMID: 25158819.

262. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):269-74. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x. PMID: 20456345.

263. Stringel G. Giant hemangioma: treatment with intermittent pneumatic compression. *J Pediatr Surg*. 1987 Jan;22(1):7-10. doi: 10.1016/s0022-3468(87)80004-0. PMID: 2950220.

264. Strub GM, Kirsh AL, Whipple ME, Kuo WP, Keller RB, Kapur RP, Majesky MW, Perkins JA. Endothelial and circulating C19MC microRNAs are biomarkers of infantile hemangioma. *JCI insight*. 2016 Sep 8;1(14).

265. Sulzberger L, Tan EMS, Davis PF, Brasch HD, Tan ST, Itinteang T. Phosphorylated Forms of STAT1, STAT3 and STAT5 Are Expressed in Proliferating but Not Involuted Infantile Hemangioma. *Front Surg*. 2018 Apr 19;5:31. doi: 10.3389/fsurg.2018.00031. PMID: 29725593; PMCID: PMC5917091.

266. Sun B, Dong C, Lei H, Gong Y, Li M, Zhang Y, Zhang H, Sun L. Propranolol inhibits proliferation and induces apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells via Akt pathway by down-regulating Ang-2 expression. *Chem Biol Interact*. 2020 Jan 25;316:108925. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108925. PMID: 31838054.

267. Takaishi S, Asaka D, Nakayama T, Iimura J, Matsuwaki Y, Hirooka S, Takahashi H, Kojima H, Otori N. Features of sinonasal hemangioma: A retrospective study of 31 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Dec;44(6):719-23. doi: 10.1016/j.anl.2017.01.012. PMID: 28389160.

268. Tamez HM, Sobel R. Review of the Treatment of Periocular Infantile Hemangiomas With Beta Blockers. *Int Ophthalmol Clin*. 2017 Winter;57(1):169-76. doi: 10.1097/HIO.000000000000147. PMID: 27898622.

269. Liberati EG, Ruggiero F, Galuppo L, Gorli M, González-Lorenzo M, Maraldi M, Ruggieri P, Friz HP, Scaratti G, Kwag KH, Vespignani R. What hinders the uptake of computerized decision support systems in hospitals? A qualitative study and framework for implementation. *Implementation Science*.

2017 Dec;12(1):1-3.

270. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Sep;106(3):529-38. doi: 10.1097/00006534-200009030-00001. PMID: 10987458.

271. Tangtatco JA, Freedman C, Phillips J, Pope E. Surgical treatment outcomes of infantile hemangioma in children: Does prior medical treatment matter. *Pediatr Dermatol.* 2018 Nov;35(6):e418-e419. doi: 10.1111/pde.13658. PMID: 30187523.

272. Tanyildiz HG, Unal EC, Gokce H, Yavuz G, Tacyildiz N, Dincaslan H, Gurman C, Biyikli Z. Serum Basic Fibroblastic Growth Factor Levels in Children with Infantile Hemangioma. *Indian J Pediatr.* 2016 Sep;83(9):937-40. doi: 10.1007/s12098-016-2041-2. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26816137.

273. Taran K, Wnęk A, Kobos J, Andrzejewska E, Przewratil P. Tissue and serum mRNA profile of MMPs-2/9 as a potential novel biomarker for the most individual approach in infantile hemangiomas and cancer disease. *Immunobiology.* 2017 Nov;222(11):1035-42. doi: 10.1016/j.imbio.2017.05.014. PMID: 28601470.

274. Thomas MW, Burkhart CN, Vaghani SP, Morrell DS, Wagner AM. Failure to thrive in infants with complicated facial hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2012 Jan-Feb;29(1):49-52. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01400.x. PMID: 21950618.

275. Tian Y, Xu DP, Tong S, Xi SL, Liu ZM, Wang XK. Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangiomas in the Post-Proliferative Phase: A Single Center Retrospective Study of 31 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Aug;74(8):1623-9. doi: 10.1016/j.joms.2016.03.004. PMID: 27055227.

276. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(7):586-99. doi: 10.5863/1551-6776-25.7.586. PMID: 33041713; PMCID: PMC7541030.

277. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):e314-20. doi: 10.1542/peds.2011-3683. PMID: 22826568.

278. Tozzi A. Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):284. doi: 10.1056/NEJMc1503811. PMID: 26176393.
279. Tu JB, Ma RZ, Dong Q, Jiang F, Hu XY, Li QY, Pattar P, Zhang H. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):574-8. doi: 10.3892/etm.2013.1159. PMID: 24137229; PMCID: PMC3786814.
280. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Martin-Santiago A, Campos M, Conde E, de la Cueva P, Lopez-Gutierrez JC. Infantile hemangioma with minimal or arrested growth as the skin manifestation of PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2018 Sep;35(5):622-7. doi: 10.1111/pde.13597. PMID: 29984853.
281. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017 Jun;213(6):591-7. doi: 10.1016/j.prp.2017.04.023. PMID: 28552538.
282. Vega Mata N, López Gutiérrez JC, Vivanco Allende B, Fernández García MS. Different Clinical Features of Acral Abortive Hemangiomas. *Case Rep Dermatol Med*. 2017;2017:2897617. doi: 10.1155/2017/2897617. PMID: 28785492; PMCID: PMC5529623.
283. Villa-Morales M, Fernández-Piqueras J. Targeting the Fas/FasL signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012 Jan;16(1):85-101. doi: 10.1517/14728222.2011.628937. PMID: 22239437.
284. Vivar KL, Mancini AJ. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis, associations and management. *Indian J Pediatr Dermatol* 2018; 19(4): 293-303. doi: 10.4103/ijpd.IJPD_53_18
285. Vivas-Colmenares GV, Bernabeu-Wittel J, Alonso-Arroyo V, Matute de Cardenas JA, Fernandez-Pineda I. Effectiveness of propranolol in the treatment of infantile hemangioma beyond the proliferation phase. *Pediatr Dermatol*. 2015 May-Jun;32(3):348-52. doi: 10.1111/pde.12520. PMID: 25721095.
286. Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in

children. *Inter Collegas*. 2021;8(1):22-9. doi: 10.35339/ic.8.22-29

287. Vivcharuk V. Particularities of the course and treatment hemangiomas of different morphological types in children and their association with soluble forms of FAS and FASL. *Science Rise*. 2020;6(71):59-67. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001553

288. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Combined treatment of hemangiomas. In: *International conference on pediatric surgery & neurosurgery – 2018: conference abstracts; 2018 Sep 6-7; Yerevan, Armenia*. Yerevan; 2018. p. 81.

289. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Possibilities of local hemangiomas treatment in children. В: *II Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії. Матеріали конференції; 2018 Жовт 12-13; Люблін, Польща*. Люблін; 2018. с. 65. (Проблеми дитячої хірургії; т. 8, № 1).

290. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Treatment of infantile hemangiomas. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;(1):129.

291. Waner M. The Surgical Management of Infantile Hemangiomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Feb;51(1):125-31. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.011. PMID: 29217057.

292. Wang C, Li Y, Xiang B, Xiong F, Li K, Yang K, Chen S, Ji Y. Quality of life in children with infantile hemangioma: a case control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Nov 16;15(1):221. doi: 10.1186/s12955-017-0772-z. PMID: 29145889; PMCID: PMC5689165.

293. Wang F, Liu H, Wang F, Xu R, Wang P, Tang F, Zhang X, Zhu Z, Lv H, Han T. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep*. 2018 Apr;17(4):5213-21. doi: 10.3892/mmr.2018.8476. PMID: 29393410; PMCID: PMC5865987.

294. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β -Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology*. 2021;237(3):433-43. doi: 10.1159/000510029. PMID: 33027794.

295. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C, et al.

Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol.* 2016 Mar-Apr;33(2):184-90. doi: 10.1111/pde.12767. PMID: 26840644.

296. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol.* 2016 Mar-Apr;33(2):184-90. doi: 10.1111/pde.12767. PMID: 26840644.

297. Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging.* 2019 Mar 13;10(1):30. doi: 10.1186/s13244-019-0718-6. PMID: 30868300; PMCID: PMC6419671.

298. Wnęk A, Andrzejewska E, Kobos J, Taran K, Przewratil P. Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment. *Immunol Lett.* 2017 May;185:27-31. doi: 10.1016/j.imlet.2017.03.005. PMID: 28279700.

299. Wolf DC. Hepatic Hemangiomas Treatment & Management [Internet]. New York: Medscape; [updated 2017 Jun 17; cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/177106-treatment>

300. Wong A, Hardy KL, Kitajewski AM, Shawber CJ, Kitajewski JK, Wu JK. Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and causes apoptosis of hemangioma endothelial cells. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Nov;130(5):1012-1021. doi: 10.1097/PRS.0b013e318267d3db. PMID: 23096601; PMCID: PMC3668332.

301. Wu HW, Liu C, Wang X, Zhang L, Yuan W, Zheng JW, et al. Topical Application of 0.5% Timolol Maleate Hydrogel for the Treatment of Superficial Infantile Hemangioma. *Front Oncol.* 2017 Jun 27;7:137. doi: 10.3389/fonc.2017.00137. PMID: 28702374; PMCID: PMC5484769.

302. Li X, Ma C, Xu J, Gao B, Steele M, Idris A. Elevated eosinophil levels observed in infantile hemangioma patients from Kaifeng, China. *F1000Research.* 2019;8.

303. Wu KQ, Muratore CS, So EY, Sun C, Dubielecka PM, Reginato AM,

Liang OD. M1 Macrophage-Induced Endothelial-to-Mesenchymal Transition Promotes Infantile Hemangioma Regression. *Am J Pathol*. 2017 Sep;187(9):2102-2111. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.05.014. PMID: 28710904; PMCID: PMC5809337.

304. Wu W, Wang H, Hao J, Gao Z, Li F, Chen Y. Therapeutic efficacy of propranolol for infantile hemangiomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Aug;128(2):132-8. doi: 10.1016/j.oooo.2019.04.014. PMID: 31133517.

305. Xing X, Ouyang TX, Yuan SM, Lu B, Ni CR, Yang ZY. [The expression and role of Fas/FasL in infantile hemangioma]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2006 Mar;22(2):116-20. Chinese. PMID: 16736614.

306. Xu MN, Zhang M, Xu Y, Wang M, Yuan SM. Individualized Treatment for Infantile Hemangioma. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2018 Oct;29(7):1876-9. doi: 10.1097/scs.0000000000004745.

307. Xu S, Guo E. Effect of propranolol on proliferation and apoptosis of hemangioma endothelial cells in infants and young children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Nov-Dec;32(6):1491-7. PMID: 30574755.

308. Xu W, Li S, Yu F, Zhang Y, Yang X, An W, et al. Role of Thrombospondin-1 and Nuclear Factor- κ B Signaling Pathways in Antiangiogenesis of Infantile Hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Sep;142(3):310e-321e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004684. PMID: 30148773.

309. Yager RR, Filev DP. *Essentials of Fuzzy Modeling and Control*. New York: John Wiley & Sons; 1994. 388 p.

310. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual Role of Fas/FasL-Mediated Signal in Peripheral Immune Tolerance. *Front Immunol*. 2017 Apr 5;8:403. doi: 10.3389/fimmu.2017.00403. PMID: 28424702; PMCID: PMC5380675.

311. Yamashita T, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Serum cytokine profiles are altered in patients with progressive infantile hemangioma. *Biosci Trends*. 2018 Sep 19;12(4):438-41. doi: 10.5582/bst.2018.01118. PMID: 30146616.

312. Yang H, Deng C, Shen S, Zhang D, Yu Y. Expression and significance

of Bcl-2, Bax, Fas and caspase-3 in different phases of human hemangioma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(4):402-4. doi: 10.1007/s11596-006-0405-y. PMID: 17120732.

313. Yao TH, Pataer P, Regmi KP, Gu XW, Li QY, Du JT, et al. Propranolol induces hemangioma endothelial cell apoptosis via a p53-BAX mediated pathway. *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):684-694. doi: 10.3892/mmr.2018.9013. PMID: 29767244; PMCID: PMC6059697.

314. Yao W, Kumar A. CONFlexFlow: integrating flexible clinical pathways into clinical decision support systems using context and rules. *Decision Support Systems.* 2013 May 1;55(2):499-515.

315. Yin RR, Hao D, Chen P. Expression and correlation of MMP-9, VEGF, and p16 in infantile hemangioma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Aug;22(15):4806-4811. doi: 10.26355/eurrev_201808_15615. PMID: 30070315.

316. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1373-5. doi: 10.1182/blood-2003-08-2859. PMID: 14576053.

317. Yu Y, Fuhr J, Boye E, Gyorffy S, Soker S, Atala A, Mulliken JB, Bischoff J. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells.* 2006 Jun;24(6):1605-12. doi: 10.1634/stemcells.2005-0298 PMID: 16456130.

318. Yun JH, Koh YJ, Jeong HS, Lee DH, Lee EH, Cho CH. Propranolol increases vascular permeability through pericyte apoptosis and exacerbates oxygen-induced retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Sep 18;503(4):2792-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.041. PMID: 30100069.

319. Yuzuriha S, Nagai F, Noguchi M. How to Manage Disfiguring Scars in Involved Infantile Hemangioma. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2019 Jun 1;8(6):221-9. doi: 10.1089/wound.2018.0847. PMID: 31737416; PMCID: PMC6855289.

320. Zadeh LA. Fuzzy Sets. *Information and Control.* 1965;8:338-53. doi: 10.1016/S0019-9958(65)90241-X.

321. Zhang L, Lin X, Wang W, Zhuang X, Dong J, Qi Z, Hu Q. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Jul;116(1):200-4. doi: 10.1097/01.prs.0000170804.80834.5f. PMID: 15988268.

322. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, Li KL. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Dec 15;7(1):48-55. PMID: 24427325; PMCID: PMC3885459.

323. Zhang L, Yuan WE, Zheng JW. Pharmacological therapies for infantile hemangiomas: A clinical study in 853 consecutive patients using a standard treatment algorithm. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Feb 15 [cited 2021 May 4];6(1):1-8. doi:10.1038/srep21670. Available from: www.nature.com/scientificreports

324. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *Int J Clin Exp Med*. 2013 Oct 25;6(10):851-60. PMID: 24260591; PMCID: PMC3832322.

325. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2018 May;310(4):261-269. doi: 10.1007/s00403-018-1815-y. PMID: 29362868.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ. Современные возможности в хирургическом лечении обширных гемангиом у детей. Медицина неотложных состояний. 2015;4:22-7. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування частини пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*

2. Вивчарук ВП, Кочина МЛ, Фірсов ОГ. Модель прогнозу ефективності лікування гемангіом у дітей. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1):194-202. *(Дисертанткою особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичне оброблення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*

3. Vivcharuk V. Particularities of the course and treatment hemangiomas of different morphological types in children and their association with soluble forms of FAS and FASL. Science Rise. 2020;6(71):59-67. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001553. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*

4. Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in children. Inter Collegas. 2021;8(1):22-9. doi: 10.35339/ic.8.22-29. *(Дисертанткою особисто проведено пошук літератури, обстеження, лікування пацієнтів, виконано статистичне оброблення отриманих даних, підготовлено матеріали до друку)*

5. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Піонтковська ОВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у дітей. Патент України UA 106672 С2. 2014 Верес 25. *(Дисертантка сумісно з науковим керівником розробила авторську методику – спосіб лікування кавернозних та комбінованих гемангіом критичних локалізацій у дітей, клінічно випробувала й оформила формулу винаходу)*

6. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії. Патент Україна UA 118638 С2. 2019 Лют 11. *(Дисертантка особисто розробила авторську методику – спосіб лікування гемангіом у дітей комбінованим місцевим впливом фармакологічних препаратів та компресії, клінічно випробувала й оформила формулу винаходу)*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ, Вивчарук ВП. Парциальное иссечение гемангиом критических локализаций у детей. Хірургія дитячого віку. 2013;(1):32-6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» (Київ, 22 – 23 листопада 2012 р.).

8. Вивчарук ВП, Пащенко ЮВ, Пионтковская ОВ. Выбор оптимальной тактики в лечении гемангиом у детей. Медичні перспективи. 2013;18(3ч.2):209-13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії», присвяченій 100-річчю Дніпропетровської дитячої клінічної лікарні № 3 ім. проф. М. Ф. Руднева (Дніпропетровськ, 21 – 22 листопада 2013 р.).

9. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Сучасні технології комбінованого лікування поширених гемангіом у дітей. Київ: Клінічна хірургія; 2015. С. 376-7. XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 22 – 23 жовтня 2015 р.).

10. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):36-8. Міжнародна науково-практична конференція «ІІІ Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ – Яремча, 20 – 21 жовтня 2016 р.).

11. Кравцов ВС, Вівчарук ВП. Комбіноване лікування гемангіом у дітей з використанням сучасних хірургічних технологій. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна. Харків: ХНМУ; 2017. с. 185-6. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16 – 17 січня 2017 р.).

12. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Treatment of infantile hemangiomas. *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;(1):129. Міжнародна конференція з дитячої хірургії (Кишинів, Молдова, 14 – 16 вересня 2017 р.).

13. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, Гречаніна ЮБ. Лікувальна тактика при гемангіомах у дітей. Хірургія дитячого віку. 2017;4:41-5. Українсько-Польська конференція «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19 – 22 жовтня 2017 р.).

14. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Combined treatment of hemangiomas. In: *International conference on pediatric surgery & neurosurgery – 2018: conference abstracts*; 2018 Sep 6-7; Yerevan, Armenia. Yerevan; 2018. p. 81. Міжнародна конференція з дитячої хірургії та нейрохірургії (Єреван, Вірменія, 6 – 7 вересня 2018 р.).

15. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ. Зменшення агресивності росту гемангіом у новонароджених і дітей раннього віку. В: 24-й з'їзд хірургів України: збірник наукових робіт; 2018 Верес 26-28; Київ, Україна. Київ, Клінічна хірургія; 2018. с. 455-6. XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (Київ, 26 – 28 вересня 2018 р.).

16. Vivcharuk VP, Pashchenko YuV. Possibilities of local hemangiomas treatment in children. В: *ІІ Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії. Матеріали конференції*; 2018 Жовт 12-13; Люблін, Польща. Люблін; 2018.

с. 65. (Проблеми дитячої хірургії; т. 8, № 1). II Польсько-Українські Дні Дитячої Хірургії (Люблін, Польща, 12 – 13 жовтня 2018 р.).

17. Давиденко ВБ, Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП. Консервативне лікування гемангіом у дітей раннього віку. В: Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку. Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції; 2019 Жовт 18-19; Київ Україна. Київ; 2019. с. 116-8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 19 жовтня 2019 р.).

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

18. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Хірургічне видалення гемангіом з застосуванням високочастотного коагулятора: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 54-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

19. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ; Харківський національний медичний університет. Місцева терапія гемангіом β -адреноблокаторами та компресійним впливом: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 280-2017. Київ: Укрмедпатентінформ; 2017. 4 с.

20. Вівчарук ВП, Пащенко ЮВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням високочастотного електрокоагулятора. Патент Україна UA 126515 U. 2018 Черв 25.

21. Вівчарук ВП. Літературний письмовий твір «Анкета-опитувальник батьків дітей з гемангіомами (додаток до карти стаціонарного та амбулаторного хворого)»: Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 97085. 2020 Квіт 7.

22. Пащенко ЮВ, Вівчарук ВП, Пащенко КЮ. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения. Медицина неотложных состояний. 2011;(6):13-9.

Додаток Б

Таблиця Б.1

Індивідуальна карта хворого № _____

П. І. Б.	
Стать	Жіноча Чоловіча
Дата народження:	_____ р.
Вік (місяців)	_____ місяців
Адреса:	_____ область, _____ район, м. _____ , вул. _____, б. _____, кв. _____
Номер ІХ:	№
Направлення та попередній огляд спеціалістами	
Діагноз	
Клінічні дані	
Локалізація	
Морфологія	Фокальна Сегментарна Недиференційована
Множинність	Множинні Поодинокі
Глибина розповсюдження	Шкірна Підшкірна Змішана
Вік первинного звернення (місяців)	_____ місяців
Особливості перебігу	Терміни появи – Агресивність росту – Ускладнення –
Супутня патологія в т.ч. генетична	
Наявність гемангіом у родичів	
Наявність фактору внутрішньоутробної інфекції	
Наявність патології у матері під час вагітності	Перебіг вагітності Пологи у терміні _____ тижнів Фізіологічні Кесарів розтин
Маса тіла при народженні (г)	_____ г
Вигодування	Грудне Штучне Змішане
Щеплення	Так Ні
Оцінка за шкалою важкості гемангіом (ШВГ) при первинному огляді (балів)	

Продовження табл. Б.1

Оцінка за шкалою активності гемангіом (ШАГ) при первинному огляді (балів)	
Оцінка за шкалою активності гемангіом (ШАГ) через 3 місяці з початку лікування (балів)	
Оцінка лабораторних досліджень	Загальний клінічний аналіз крові – Глюкоза крові –
Показники sFas, sFasL	I забір sFas 1 _____ нг/мл sFasL 1 _____ нг/мл II забір sFas 2 _____ нг/мл sFasL 2 _____ нг/мл
Результати функціональних досліджень (ЕКГ)	
Результати радіологічних досліджень (УЗД, КТ, МРТ)	УЗД ОЧП – УЗД серця – УЗД гемангіоми з виміром об'єму I _____ см ³ II _____ см ³
Результати патоморфологічних досліджень	
Раніше проведене лікування	
Лікування в т.ч. оперативне Показання	
Початок лікування у віці (місяців)	_____ місяців
Тривалість лікування в місяцях	_____ місяців
Терміни появи перших ознак регресії на фоні лікування	
Ускладнення лікування	
Оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) через 3 міс після початку лікування (балів)	
Оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) наприкінці лікування (балів)	

Додаток В

Таблиця В.1

**Анкета-опитувальник батьків дітей з гемангіомами
(додаток до карти стаціонарного та амбулаторно хворого)**

1.	Стать дитини	<input type="checkbox"/> Чоловіча <input type="checkbox"/> Жіноча
2.	Вік	<input type="checkbox"/> 0 – 6 міс <input type="checkbox"/> 6 – 12 міс <input type="checkbox"/> 12 міс – 5 років
3.	Розмір новоутворення	<input type="checkbox"/> < 2 см <input type="checkbox"/> > 2 см
4.	Локалізація	<input type="checkbox"/> Обличчя <input type="checkbox"/> Волосиста частина голови <input type="checkbox"/> Верхні кінцівки <input type="checkbox"/> Нижні кінцівки <input type="checkbox"/> Тулуб <input type="checkbox"/> Статеві органи та промежина
5.	Глибина розповсюдження	<input type="checkbox"/> Шкірна <input type="checkbox"/> Підшкірна <input type="checkbox"/> Змішана
6.	Строки появи	<input type="checkbox"/> З народження <input type="checkbox"/> з 2 тижнів до 1 місяця <input type="checkbox"/> У віці старше 1 місяця
7.	Активність росту	<input type="checkbox"/> Дуже швидкий <input type="checkbox"/> Швидкий <input type="checkbox"/> Пропорційно росту дитини
8.	Ускладнення	<input type="checkbox"/> Біль <input type="checkbox"/> Виразка <input type="checkbox"/> Запальний процес <input type="checkbox"/> Порушення дихання, ковтання та ін. <input type="checkbox"/> Не було
9.	Генетична патологія	<input type="checkbox"/> Немає <input type="checkbox"/> Діагностовано* <input type="checkbox"/> Не обстежено
10.	Гемангіоми у родичів	<input type="checkbox"/> Не було <input type="checkbox"/> Наявні*
11.	Наявність TORCH інфекції	<input type="checkbox"/> Не було <input type="checkbox"/> Діагностовано *
12.	Наявність патології під час вагітності	<input type="checkbox"/> Не було <input type="checkbox"/> Наявна*

Продовження табл. В.1

13.	Строк гестації при народженні	<input type="checkbox"/> > 37 тижнів <input type="checkbox"/> 35 – 37 тижнів <input type="checkbox"/> 32 – 34 тижні <input type="checkbox"/> 29 – 31 тиждень <input type="checkbox"/> < 29 тижнів
14.	Маса тіла при народженні	<input type="checkbox"/> < 1000 г <input type="checkbox"/> 1000 – 1500 г <input type="checkbox"/> 1500 – 2500 г <input type="checkbox"/> > 2500 г
15.	Вигодування	<input type="checkbox"/> Грудне <input type="checkbox"/> Штучне <input type="checkbox"/> Змішане
16.	Наявність ознак регресії	<input type="checkbox"/> На фоні лікування <input type="checkbox"/> Самостійна
17.	Строки появи перших ознак регресії	<input type="checkbox"/> < 6 місяців <input type="checkbox"/> 6 – 12 місяців <input type="checkbox"/> > 12 місяців
18.	Раніше проведене обстеження та консультації інших спеціалістів	<input type="checkbox"/> Проводилось* <input type="checkbox"/> Не проводилось
19.	Раніше проведене лікування	<input type="checkbox"/> Проводилось* <input type="checkbox"/> Не проводилось
20.	Результат лікування за оцінкою батьків	<input type="checkbox"/> Гарний <input type="checkbox"/> Задовільний <input type="checkbox"/> Незадовільний

Примітка. * – уточнення, що саме.

Додаток Г

Таблиця Г.1

Шкала важкості гемангіоми

Клінічні ознаки	Оцінка	Категорії відповідей
Розмір (найдовший вимір) ОБЛИЧЧЯ, ВУХА		Одна відповідь
≤ 1 см	1	
> 1 см і ≤ 5 см	2	
> 5 см і ≤ 10 см	3	
> 10 см і ≤ 20 см	4	
> 20 см	5	
Розмір (найдовший вимір) НЕ ОБЛИЧЧЯ, ВКЛЮЧЕНО СКАЛЬП І ШИЮ		
≤ 5 см	1	
> 5 см і ≤ 15 см	2	
> 15 см	3	
Локалізація		Одна відповідь
Слизова оболонка (рота за виключенням губ)	1	
Кінцівки або тулуб (не включено промежину)	1	
Грудна залоза	2	
Промежина/періанальна зона/геніталії	3	
Люмбосакральна ділянка	2	
Скальп/шия	2	
Периферія обличчя	3	
Центральна зона обличчя, виключено кінчик носа, губи, навколоочна ділянка	5	
Кінчик носа, кайма або шкіра губи, навколоочна ділянка (очна щілина), вуха	6	
Ризик асоційованих структурних аномалій		Одна відповідь
Відсутні	0	
Гемангіома обличчя ≥ 5 см в найдовшому вимірі	6	
Гемангіома ≥ 2,5 см і займає середину люмбосакральної зони	5	
Сегментарна гемангіома промежини / періанальної зони / зони геніталій	5	
Ускладнення наявні на момент обстеження		Усі наявні
Відсутні	0	
Інфікування, бактеріальне запалення	1	
Виразка	2	
Порушення годування	2	
Кривошия	2	
Зміщення та деструкція хрящів	3	
Втягнення дихальних шляхів	3	
Порушення зору	3	
Гіпотиреоїдизм	2	
Анемія	2	
Застійна серцева недостатність	2	
Кровотечі зі шлунково-кишкового тракту	2	
Порушення функції печінки включаючи синтетичну	2	

Продовження табл. Г.1

Суб'єктивні показники		Одна відповідь
Біль		
Відсутній	0	
Легкий/ періодичний та/або не потребує ліків для знеболення	1	
Помірний, вимагає призначення знеболюючих, що продаються без рецепту	2	
Сильний біль, вимагає знеболюючих, що продаються за рецептом	3	
Сильний, вимагає госпіталізації	4	
Ризики/ймовірність дисфігурації ОБЛИЧЧЯ АБО ВУХА		Одна відповідь
Відсутні	0	
Мінімальні зміни текстури шкіри та/або телеангіоектазії	2	
Залишкова фіброзно-жирова тканина або рубці без спотворення анатомічних структур	3	
Постійна деформація анатомічних структур	4	
Ризики/ймовірність дисфігурації НЕ ОБЛИЧЧЯ, ВКЛЮЧЕНО СКАЛЬП І ШИЮ		Одна відповідь
Відсутні або мінімальні зміни шкірної текстури та/або телеангіоектазії	0	
Залишкова фіброзно-жирова тканина, алопеція або рубці без спотворення анатомічних структур	1	
Постійна деформація анатомічних структур	2	
ЗАГАЛЬНИЙ БАЛ	3	

Додаток Д

Таблиця Д.1

Шкала активності гемангіоми

Номер та П. І. Б. пацієнта		
Ознака	Бал 1	Бал 2
Шкала припухлості		
Напружена припухлість	6	6
Не напружена припухлість або зменшення < 50 % протягом спостереження	4	4
Зменшення на > 50 % протягом спостереження	2	2
Не відмічено припухлості протягом спостереження	0	0
Колір		
Яскраво-червоний, блиск	5	5
Яскраво-червоні, блискучі краї	4	4
Матово червоний або червоно-фіолетовий	3	3
Синій або блискучий насичений синій	2	2
Сірий	1	1
Забарвлення після активності	0	0
Виразка		
< 1 см ²	0,5	0,5
Від 1 до 2,5 см ²	1	1
> 2,5 см ²	2	2
Загальний бал		